

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

689

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph RAIMBAULT

Né le 14 juillet 1929, à Angers (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 1960

LE GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM

**Son action dans les syndromes gastriques
et dans les troubles fonctionnels
des hernies hiatales**

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1960

—

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : RAIMBAULT

Prénom : JOSEPH

Date de soutenance : 17 juin 1960

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

RAIMBAULT (JOSEPH) - Le glycyrrhizate d'aluminium. Son action dans les syndromes gastritiques et dans les troubles fonctionnels des hernies hiatales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1960, in-8°, 68 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).

RAIMBAULT (JOSEPH) - Le glycyrrhizate d'aluminium. Son action dans les syndromes gastritiques et dans les troubles fonctionnels des hernies hiatales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1960, in-8°, 68 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).

RAIMBAULT (JOSEPH) - Le glycyrrhizate d'aluminium. Son action dans les syndromes gastritiques et dans les troubles fonctionnels des hernies hiatales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1960, in-8°, 68 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).

RAIMBAULT (JOSEPH) - Le glycyrrhizate d'aluminium. Son action dans les syndromes gastritiques et dans les troubles fonctionnels des hernies hiatales. — Paris, Imp. R. Foulon, 1960, in-8°, 68 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Joseph RAIMBAULT

Né le 14 juillet 1929, à Angers (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 1960

LE GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM

**Son action dans les syndromes gastritiques
et dans les troubles fonctionnels
des hernies hiatales**

Président : M. Ch. DEBRAY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

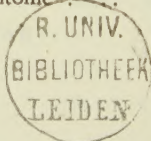
DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)



MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Port-Royal
	Tarnier
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MARIE (J.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LELONG (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECIAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique urologique (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	FEY (B.)
Embryologie	DJOURNO (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	N...
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DEPARIS (M.)
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
Médecine du Travail	JOANNON (P.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matière médicale	GARCIN (R.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>
	BUSSET (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)

MM.

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
Histologie	COIJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i>
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
Obstétrique	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i>
	CHABAUD (A.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale . .	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LAURENCE (G.) <i>agr. per</i>
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale .	HARTMANN (L.)
	LÉPER (J.)
	MAURICE (J.)
	PLAS (F.)
	RICHTER (G.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
Pathologie médicale	CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i>
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUISSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i>
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . .	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phthisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHIOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	CERNÉA (P.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
	<i>m. conf. agr.</i>
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KLUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAT (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES DEBRAY

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale d'Hydrologie Thérapeutique
et Climatologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Témoignage de profond respect et de très vive reconnaissance.

A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
D'ANGERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUCHY

MONSIEUR LE PROFESSEUR PERREAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUMARD

A MON PÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

INTRODUCTION

Si le chapitre des gastrites a été ouvert depuis longtemps, celui des hernies hiatales n'est connu que depuis très peu de temps.

La fréquence de ces deux groupes de maladies est considérable. Les travaux de ces dernières années ont souligné combien était commune en particulier la hernie hiatale. Ch. DEBRAY considère qu'il s'agit de la maladie la plus fréquente de l'estomac après les gastrites et bien avant l'ulcère.

Ce sont les progrès de la radiologie et de l'endoscopie, et en ce qui concerne les gastrites, la pratique de la biopsie muqueuse gastrique, qui permettent d'en affirmer l'existence et la fréquence.

Les symptômes des gastrites et de la hernie hiatale tiennent en peu de mots : douleurs vives, souvent à type de brûlures durables, sensibles aux aliments, aux boissons, aux médicaments. Sans être très aigus, les signes sont donc gênants par leur durée.

C'est dire tout l'intérêt pratique de la thérapeutique de cette affection.

Malheureusement, nous n'avons pas encore de thérapeutique suffisamment efficace et la multiplicité des traitements est la meilleure preuve de l'inconstance de leur efficacité. Cependant, certaines substances semblent agir particulièrement mieux ; parmi celles-ci, il faut noter les extraits de réglisse et l'aluminium qui ont pris actuellement une large part dans le traitement des manifestations gastritiques.

La composition des extraits de réglisse s'est révélée très complexe et on a pu en isoler deux constituants principaux : l'acide glycyrrhizique et les dérivés flavanoïdes, le premier ayant surtout une action antigestric, les seconds un rôle antiulcéreux, comme nous le verrons plus loin.

L'aluminium, introduit en thérapeutique depuis très longtemps sous forme de nombreux sels, a des propriétés anti-acides certaines. Il semblait donc intéressant d'associer un anti-acide, l'aluminium, à un anti-gastric, l'acide glycyrrhizique. C'est ce qui a été réalisé

avec le glycyrrhizate d'aluminium dont nous rapportons ici l'étude pharmacodynamique et clinique.

L'étude clinique a été conduite à l'Hôpital Bichat par le Docteur P. HOUSSET. Nous lui sommes très reconnaissant de nous avoir communiqué ses observations et nous le remercions vivement.

Nous étudierons successivement :

- 1° La composition des extraits de réglisse.
 - 2° Les propriétés physiques, chimiques et biologiques du glycyrrhizate d'aluminium.
 - 3° Nous rappellerons quelques notions récentes dans les hernies hiatales et les gastrites.
 - 4° Nous analyserons ensuite la tolérance et les effets thérapeutiques du glycyrrhizate d'aluminium.
 - 5° Enfin, nous donnerons le détail de nos observations.
-

LES EXTRAITS DE RÉGLISSE LEURS COMPOSITIONS

I. — HISTORIQUE

La Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est une plante dont les vertus curatives de la racine sont connues depuis très longtemps. Les Égyptiens, les Grecs et les Romains l'employaient dans un certain nombre de troubles très disparates (LECLERC). Certes, THÉOPHRASTE signalait déjà son action curative sur les ulcères gastriques, mais c'était plutôt une sorte de « panacée universelle » (GUTMANN), active contre la toux, l'asthme, la soif. DIOSCORIDE rapporte qu'elle soulage les douleurs vésicales et rénales. Les Arabes utilisaient la décoction de Réglisse contre la toux, le suc contre la soif et les dysménorrhées.

Ce n'est qu'au XIII^e siècle qu'elle apparaît en Europe occidentale. Elle est alors surtout employée dans les affections vésicales et rénales, en particulier dans la lithiase. Plus tard, elle passe au second plan, n'ayant plus que des indications secondaires : expectorant ou correctif du goût.

Au début du XIX^e siècle, CHAUMETON dans sa flore médicinale rapporte son emploi en sirops, tablettes, électuaires. Dans les affections gastriques, on l'employait sous forme de sirop « potion noire » ou « potion gastrique ». On sait que NAPOLÉON avait les dents noires à force de sucer de la Réglisse que lui avait conseillé un guérisseur.

Actuellement, la Réglisse reste le « remède populaire de la toux » (POINTET-GUILLOT) comme expectorant et comme béchique, ainsi que le correcteur du goût par excellence. On l'a même utilisée dans les glossites en décoction, car elle apportait un soulagement à la douleur et on a même observé quelques guérisons du muguet.

II. -- PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DE LA RÉGLISSE

Notre étude portera principalement sur l'action des extraits de la Réglisse sur le tube digestif et nous suivrons l'ordre chronologique des travaux effectués, soit sur la drogue elle-même, soit sur l'un de ses constituants principaux « la Glycyrrhizine » (Glycyrrhizate d'Ammonium et de Calcium).

Ce n'est qu'en 1948, avec les travaux du Hollandais REVERS que paraissent les premières expérimentations de la Réglisse sur les affections gastriques, ulcères et gastrites. Il constate alors une amélioration notable des signes cliniques et des images radiologiques.

L'année suivante, en 1949, NELEMANS-STAMPERIUS étudie dans une thèse l'action pharmacodynamique de la Réglisse. Après avoir déterminé la dose de toxicité aiguë chez la souris de l'extrait aqueux de racine (5 g/kg de poids), il met en évidence son action inhibitrice sur le cœur de la grenouille, mais surtout son action anti-spasmodique sur le tube digestif (estomac isolé de grenouille, intestin grêle de cobaye et de lapin, duodénum isolé de rat). A la dose de 50 mg de suc, on obtient une diminution des contractions provoquées par l'injection d'histamine, de chlorure de baryum ou d'acétylcholine. L'inhibition est complète à la dose de 200 mg (il note aussi une action dépressive sur la T.A. du lapin).

Il étudie ensuite l'action de la Réglisse sur les ulcères expérimentaux provoqués soit par l'ingestion d'histamine, soit par la ligature du pylore chez le rat, et constate ainsi que les animaux protégés ou traités par la Réglisse présentent des lésions moins graves et moins fréquentes que les témoins. Ses propriétés curatives seraient dues à son activité antispasmodique.

En France, l'étude pharmacodynamique de la Réglisse a été reprise par VINCENT, à la fois sur ses effets vis-à-vis de l'acétylcholine, l'histamine et les ulcères expérimentaux.

A) ACTION ANTICHOLINERGIQUE (1951)

Il utilise pour cette expérimentation une décoction aqueuse de racine à 10 ‰ ; chez le chien chloralosé, l'injection intraveineuse de Réglisse provoque une hypotension profonde et accentuée, sans modification du rythme respiratoire ou cardiaque. En général, après une

chute rapide, la remontée se fait progressivement en 20 à 30 minutes. Parfois, son action est plus brutale mais moins durable, toujours variable suivant les sujets expérimentés et les doses injectées (70 à 80 % de chute tensionnelle pour une dose de décoction correspondant à 0,05 kg de plante sèche). Cet effet n'est pas dû à la présence d'acétylcholine dans la préparation. Il est moins important avec la glycyrrhizine.

L'injection intraveineuse d'acétylcholine (5 à 20 γ par kg) provoque une hypotension brève mais immédiate, mais elle est un peu inhibée par l'injection intraveineuse de décoction de Réglisse.

Cette action est aussi peu nette sur l'amplitude des contractions provoquées par l'acétylcholine sur le muscle dorsal de la sangsue.

Par contre, l'effet est particulièrement intense sur l'intestin isolé de cobaye « réactif biologique électif de l'acétylcholine ». Il est tellement net que l'on assiste à l'abolition totale de la sensibilité de l'iléon isolé. Lorsqu'on ajoute cette substance au bain contenant la préparation de Réglisse correspondant à 1/1.000 de plante sèche, on n'obtient aucune contraction de l'iléon. Cet effet est d'ailleurs réversible après lavage de la préparation qui « récupère » en partie son pouvoir de se contracter en présence d'acétylcholine.

Cet effet se retrouve intégralement avec la glycyrrhizine à concentration équivalente, ce qui permet de penser que le principe actif est bien la glycyrrhizine, réserve faite toutefois de la pureté du produit.

L'auteur termine ce travail en étudiant l'action de la Réglisse sur les cholinestérases du sérum et du cerveau et trouve un léger pouvoir d'inhibition de la substance sur celles-ci, ce qui est un peu paradoxal, puisque l'inhibition de la cholinestérase devrait aboutir à l'augmentation des effets de l'acétylcholine. Il pense que la drogue agit en bloquant les effecteurs sensibles à l'acétylcholine.

B) ACTION ANTIHISTAMINIQUE

Poursuivant ses travaux, VINCENT, en 1952, étudie l'action de la Réglisse sur les effets de l'histamine.

Les extraits de Réglisse ne modifient pas la réaction tensionnelle du chien chloralosé à l'histamine intraveineuse. L'injection de ce produit à la dose de 5 à 20 g/kg de poids s'accompagne normalement d'une hypotension brutale, plus ou moins longue. Si l'on pratique auparavant une injection intraveineuse de Réglisse (correspondant à 0,10 - 0,20 g/kg d'extrait de plante sèche), on observe toujours la même hypotension.

Ils sont aussi sans effet sur le bronchospasme provoqué par un aérosol d'histamine chez le cobaye, suivant la méthode de HALPERN. Non seulement on n'observe aucun effet protecteur de la Réglisse (1 g/kg S.C.) mais on assiste à une plus grande précocité et une plus grande intensité des crises.

De même ils n'ont aucune action sur la mortalité de l'animal. L'injection d'histamine (1.5 mg/kg, dose toxique moyenne pour le lapin) après protection par une injection sous-cutanée de Réglisse correspondant à 2 g de plante sèche/kg détermine la mort de l'animal en 1 à 2 minutes. Il n'y a donc pas d'effet protecteur.

Par contre, on retrouve la même action inhibitrice de la Réglisse vis-à-vis de l'histamine que vis-à-vis de l'acétylcholine sur l'iléon isolé de lapin et avec la même netteté. En ajoutant de l'histamine à des doses de 1 à 20 g au bain de Tyrode où baigne la préparation d'iléon, on provoque de fortes contractions, variant avec les doses d'histamine. Si, auparavant, on a ajouté à la préparation une décoction de Réglisse à la dose de 0.5 g de plante sèche, l'adjonction d'histamine ne provoque aucune contraction. Cet effet est réversible comme pour l'acétylcholine.

C) ACTION DE PROTECTION GASTRIQUE

Nous étudierons successivement l'action des extraits de Réglisse sur l'ulcère expérimental et clinique et sur les gastrites.

1. ACTION ANTI-ULCÉREUSE

L'action anti-ulcéreuse de la Réglisse a fait l'objet de nombreuses recherches. Expérimentalement, il semble bien que les extraits de réglisse ont une action anti-ulcéreuse nette, mais cette action n'est pas toujours retrouvée cliniquement.

Etude expérimentale :

La formation d'ulcères gastriques se rapprochant des ulcères humains peut être obtenue de différentes façons, soit par l'ingestion répétée de cinchophène chez le chien (ou d'histamine chez le cobaye), soit par la ligature du pylore chez le rat, selon la méthode de SHAY.

L'ulcère expérimental au cinchophène a été découvert par Von WAGONER et CHURCHILL en 1932. Il a été confirmé ensuite par STALKER, BOLLMANN et MANN (1937), SIMMONDS (1938), MORRISON (1945), NASIO (1952). En France, LOEWY (1939) et CHIRAY, JUSTIN-BESANÇON, Ch. DEBRAY, ont montré que c'était une méthode de choix pour pro-

duire des ulcères chroniques, très proches des ulcères peptiques de l'homme.

En 1954, VINCENT, complétant ses travaux sur l'acétylcholine et l'histamine, étudia l'action des extraits de réglisse sur la formation de l'ulcère au cinchophène. Cette expérience porte sur 14 chiens, 6 ne recevant que du cinchophène (0,25 g/kg pendant 15 jours), 8 recevant en plus 6 à 8 grammes d'extrait de réglisse, per os.

Les animaux non traités présentèrent une anorexie intense avec amaigrissement et, vers le quinzième jour, une diarrhée noirâtre et incoercible.

A l'examen de l'estomac, il retrouve des lésions gastriques importantes, soit ulcérations multiples, soit ulcération unique, habituellement pylorique ou juxtapylorique, térébrante, très étendue. Dans un cas, la perforation d'ulcère pylorique entraîna la mort au dixième jour ; le plus souvent, il existe une gastrite associée intense, maxima, entre le douzième et le quinzième jour.

Chez les animaux ayant reçu de la réglisse, on note le même amaigrissement, mais l'anorexie est moins intense. A l'examen de l'estomac, on ne retrouve l'ulcère que dans 3 cas sur 8, encore s'agit-il de petits ulcères, multiples, peu évolutifs, en voie de cicatrisation. Dans les 5 autres cas, il n'y a pas d'ulcère, mais seulement des signes de gastrite banale. La protection a donc été efficace dans 50 à 60 % des cas. VINCENT pense que l'effet protecteur de la réglisse est dû, vraisemblablement, à ses propriétés antispasmodique, anti-acétylcholinique et anti-histaminique. « Toutefois, conclut-il, il est possible que les préparations de réglisse agissent encore par effet trophique et par effet tampon dans la zone acide, leur acidité organique faible leur permettant de tempérer utilement l'hyperacidité gastrique », génératrice d'ulcères peptiques de la muqueuse gastrique.

Les résultats rejoignent ceux de GUTMANN et KANOUÏ (1953) sur l'ulcère histaminique du cobaye. Après protection contre les accidents dyspnéiques par une injection de 3277 R.P., d'après la technique de PASTEUR VALLERY-RADOT, HALPERN et MARTIN, les auteurs pratiquent des injections à fortes doses d'histamine (400 doses mortelles) sur deux séries de 10 cobayes, la première série étant protégée par la réglisse (4 mg/jour pendant cinq jours). Les animaux n'ayant pas reçu de ce produit présentent tous des lésions importantes, avec de véritables délabrements gastriques, des ulcérations térébrantes et des perforations multiples.

Par contre, aucune perforation n'est constatée chez les animaux ayant reçu de la réglisse. Dans 2 cas, on retrouve une ulcération ; dans 3 cas, quelques petites érosions ; chez les autres, aucune lésion

n'est observée. Le suc de réglisse aurait un effet spasmolytique sur les vaisseaux de la paroi gastrique, comme en témoigne la béance de leur paroi.

En 1956, DESMAREZ et LA BARRE, reprenant les travaux de NELEMANS-STAMPERIUS, confirment l'action protectrice de la réglisse sur l'ulcère expérimental provoqué par la ligature du pylore chez le rat, suivant la méthode de SHAY ; dans 40 % des cas, la réglisse empêche la formation d'ulcère.

Etude clinique :

Si tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître l'action curative de la réglisse sur l'ulcère expérimental, il n'en est pas de même chez l'homme.

En Hollande, REVERS, dès 1948, avait commencé à traiter ses ulcéreux gastriques avec la réglisse et avait constaté une amélioration clinique et radiologique, tout en signalant l'apparition d'œdèmes aux traitements prolongés. Après lui, HOLLER et SCHIRMER (1952), HENNEMANN (1954) en Allemagne, employèrent des extraits déglycyrrhénisés qui ne donnèrent pas d'œdèmes. NELLEMAN (1949), IRLE (1952), EERENS (1953) en Belgique, FAIRBIN (1953) en Angleterre, KOHLER et KUNERT (1954), NISHI YAMA au Japon, reconnurent une certaine action de la réglisse sur l'ulcère, mais il semble qu'avec GUTMANN et KANOU (1953), il faille apporter une restriction importante. Sans doute, dans beaucoup de cas, la réglisse a une action antalgique manifeste sur les douleurs des ulcéreux en poussée, mais il ne semble pas qu'elle modifie le processus évolutif de la maladie. Ainsi, dans 3 observations d'ulcère duodénal « choisies parmi tant d'autres », la réglisse soulage rapidement le malade, mais elle n'empêche pas l'apparition de nouvelles poussées.

Dans 7 cas d'ulcères gastriques, la disparition des douleurs coïncide avec la première absorption de réglisse, mais elles reprennent entre deux et trois jours à trois semaines après cessation du traitement.

2. ACTION ANTIGASTRITIQUE

Déjà signalée en 1948 par REVERS, elle a été confirmée en 1953 par GORSE qui note une action très favorable dans les gastrites, mais nulle dans les troubles dyspeptiques des gastrectomisés.

ALBOT et FOGLIERINI, en 1954, ne signalent aucune intolérance et soulignent l'efficacité de la réglisse, tant sur les douleurs épigastriques que sur les signes associés, dans tous les types de gastrites,

quels que soient leur origine ou leur aspect gastroscopique. Pour ces auteurs, l'action de la réglisse se montre même, dans certains cas, supérieure à celle des thérapeutiques habituelles.

GUTMANN et KANOUI, en 1953, soumettent une trentaine de gastrites à un traitement à base de suc de réglisse (1,20 g à 1,60 g par jour) chargé en acide glycuronique. Ce sont des malades qui présentent depuis des années (quinze ans) des brûlures épigastriques, rebelles à tous les traitements. Chez l'un d'eux, ils avaient même envisagé une gastrectomie. Dans un certain nombre de cas, le résultat fut spectaculaire : disparition totale des douleurs au bout de trois jours et atténuation importante des images radiologiques, avec parfois disparition complète des signes de gastrites. Chez quelques malades, le traitement n'a fait qu'atténuer les douleurs ou a échoué.

GOSSET, en 1954, signale qu'« une fois sur deux au moins, le syndrome de brûlures gastriques chroniques, rebelles aux thérapeutiques classiques, répond favorablement au traitement de la réglisse ». Il pense que les gastrites avec hyperchlorhydrie et hypersécrétion sont les formes les plus susceptibles d'être le plus favorablement influencées.

Par contre, comme l'ont montré GORSE et GUTMANN, la réglisse n'a pas d'action sur les gastrites du moignon et les jéjunites des gastrectomisés, qui sont hypo ou anachlorhydriques. GUTMANN ne croit pas à l'action de la réglisse sur le chimisme gastrique.

III. — COMPOSITION DES EXTRAITS

La réglisse est une plante classée parmi les légumineuses papilionacées que l'on trouve un peu partout dans le monde.

Le genre *Glycyrrhiza*, créé par LINNÉ, comprend plusieurs espèces :

1° *Glycyrrhiza glabra* L. avec ses variétés :

- *typica* : la plus répandue, qui pousse dans presque tous les pays occidentaux, en France à Noirmoutier ;
- *violacée* ou réglisse « persane » provenant d'Iran et d'Irak ;
- *glandurifera*, cultivée en Hongrie, Russie et Asie mineure ;
- *pallida*, abondante en Assyrie, Espagne et Portugal.

2° *Glycyrrhiza asperrima* L., se trouvant en Russie, Sibérie, Irak, Turquie.

3° *Glycyrrhiza echinata* L., en Italie, Dalmatie.

4° *Glycyrrhiza foetida*, en Afrique du Nord.

5° *Glycyrrhiza lepidota*, en Amérique du Nord.

6° *Glycyrrhiza uralensis*, en Sibérie, Monts Oural.

En fait, ne figurent dans la pharmacopée française de 1949 que la racine et le rhizome de la *Glycyrrhiza glabra* L. et de sa variété le *Glandurifera* sur lesquels ont été faits presque tous les travaux français et étrangers, le plus souvent sur un mélange des deux.

La composition chimique de la réglisse est très complexe et il ne semble pas qu'elle soit encore totalement connue.

En France, les premiers travaux datant du début du siècle dernier avec les travaux d'ALIBERT et de ROBIQUET qui isolent des extraits une matière sucrée, proches des résines, la « saccogomite », une huile résineuse, des sels de magnésie et de chaux. En 1885, MAGROU en donne une première analyse chimique.

En 1918, Madame PICHARD, dans sa thèse, expose la constitution de la réglisse connue à cette époque : 4 % de sucre, dont 2.5 % de saccharose, 1.5 % de glucose, de la glycyrrhizine ou glycyrrhizate d'ammonium, 14 % de résines, des phosphates, oxalates, sulfates de calcium et de magnésium.

En 1934, deux auteurs japonais, SHINODA et UEEDA, isolent pour la première fois un flavanoïde, le « liquiritoside », qu'ils extraient de la variété *Glandurifera*.

Ce n'est qu'en 1956 que R. PARIS donne la composition détaillée, actuellement connue de la réglisse (*G.L. glabra*) :

- Eau : 6 à 8 % dans les racines sèches, jusqu'à 48 % dans les racines fraîches.
- Lipides : 0,5 à 1 %.
- Glucides :
 - amidon : 25 à 30 % ;
 - mannitol ;
 - glucose : 1,4 % ;
 - saccharose : 2,5 %.
- Glycyrrhizine (sel calcique et ammoniacal de l'acide glycyrrhizique) : 6 à 13 %.
- Asparagine : 2 à 4 %.
- Des gommés, des résines et des principes amers en quantité variable suivant les échantillons, 6 à 8 % de principes amers, 2 à 4 % de résines (TREASE).

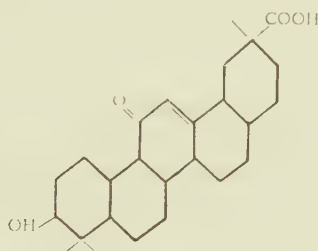
En 1958, Madame POINTET-GUILLOT, dans sa thèse, dose pour la première fois les flavanoïdes, 3 % environ de flavanone, le dérivé chalconique étant en proportion très faible. Elle met aussi en évi-

dence, par le test d'ALLEN et DOISY, chez la rate castrée, la présence de substances œstrogènes, déjà signalée en 1950 par deux auteurs américains : COSTELLO et LYNN ; mais leur quantité est tellement peu importante qu'il lui est impossible de les caractériser et de les doser. Ce seraient deux substances voisines de la folliculine et de l'œstradiol.

1. ACIDE GLYCYRRHIZIQUE

L'acide glycyrrhizique existe dans les extraits de réglisse à l'état de sels d'ammonium et de calcium. Sa structure chimique a été déterminée en plusieurs étapes. ROUSSIN, en 1885, pense qu'il s'agit d'un acide. TSCHIRCH et GAUCHMANN, en 1908, démontrent que sa forme brute est $C_{14}H_{14}O_{10}$ et qu'il est hydrolysable en une molécule d'acide glycyrrhétique et deux molécules uroniques : glycuronique ou galacturonique. De nombreux auteurs essayèrent alors de déterminer sa nature chimique. ERICKSONN et CAPIN en 1911, CORMINBŒUF en 1912, DURIER en 1913, LINZ en 1916, ZIMMERMANN, PICHARD et ASTRUC en 1918, PEYER en 1925, le classèrent parmi les saponines.

Voss en 1937, RUZICKA en 1943, précisent la nature de l'acide glycyrrhétique : mono-acide existant sous forme de deux isomères α et β de formule $C_{30}H_{46}O_4$, de structure triterpénoïde, structure qui est confirmée par NIEMANN en 1952. Sa formule développée l'apparente aux triterpénoïdes stéroïdiques cortico-surrénaux :



L'acide glycyrrhizique appartient donc au groupe des saponines. Il est formé par la combinaison d'une molécule d'acide glycyrrhétique et deux molécules d'acides uroniques : glycuronique et manuronique (LYGHTGOE et TRIPETT).

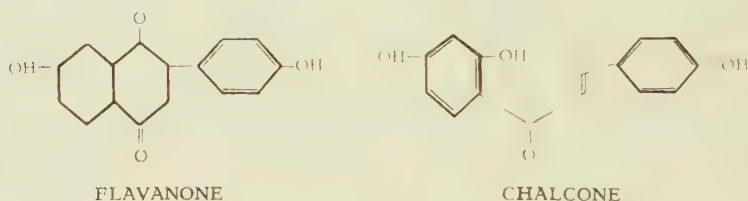
Pur, c'est une poudre blanche, incolore, peu soluble dans l'eau en présence de laquelle il forme un gel colloïdal. Extrait par l'eau ammoniacale, il donne un sel mono-ammoniacal soluble. Il est également hydrosoluble à l'état de sel de potassium et de calcium, sels qui sont très sucrés.

Sa formule est $C_{42}H_{62}O_{16}$.

2. LES DÉRIVÉS FLAVONIQUES

Ils ont été isolés pour la première fois, en 1934, par les Japonais SHINODA et UEEDA à partir de la racine de la *Glycyrrhiza*, variété *Glandurifera*, et appelés par eux « liquiritoside flavanonique ». En 1954, PURI et SESADRI isolent une substance isomère au liquiritoside.

En 1958, Madame POINTET-GUILLOT reprend l'étude de ces derniers flavanoïdes. Après les avoir extraits, elle en étudie la composition physico-chimique et confirme les travaux antérieurs. Il existe dans la racine de réglisse un mélange de 40 % de flavanone et de 60 % de chalcone. Ces deux dérivés flavonoïdes sont isomères et ont pour formule brute $C_{27}H_{22}O_5$. La flavanone est une poudre blanchâtre, inodore, soluble dans l'eau ; la chalcone est jaune, ne donne pas la réaction de la cyanidine, est inodore, légèrement amère, très soluble dans l'eau. Par hydrolyse acide, on obtient pour ces deux substances la même génine flavanonique dont la formule brute est en $C_{15}H_{12}O_4$. Leur formule développée est celle-ci :



Les dérivés flavanoniques ont été extraits de racine de provenances diverses (Faculté de Paris, Yougoslavie, Espagne, Camargue). Ils existent en très petites quantités dans les tiges et dans les feuilles, abondant surtout dans le bois, des racines, beaucoup moins dans l'écorce.

IV. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES DIVERS CONSTITUANTS

La composition de la réglisse est donc très complexe et, comme l'écrit Madame POINTET-GUILLOT, il ne semble pas qu'elle soit actuellement entièrement connue.

Parmi tous les éléments que nous connaissons, certaines substances ne jouent qu'un rôle secondaire ou même nul sur le tube

digestif, et d'autres un rôle de premier plan. Nous allons rapidement passer en revue ces éléments en insistant sur les plus importants : les dérivés flavanoides et l'acide glycyrrhizique.

Les glucides, l'amidon, les principes amers, l'asparagine, composés servant de réserve azotée chez la plupart des végétaux, ne jouent pratiquement aucun rôle. Par contre, il faut insister sur le rôle des gommes et des résines qui agissent comme échangeuses d'ions, fournissant des ions calcium et surtout sodium, retenant des ions potassium. Elles sont donc vraisemblablement responsables de la rétention d'eau et de sodium génératrice de céphalées, œdèmes et hypertension signalés par certains auteurs, en particulier les auteurs hollandais (REVERS, BORST, MOLHUYSEN). Il convient donc de les éliminer.

Les flavanoïdes et l'acide glycyrrhizique représentent les deux éléments les plus importants de la réglisse et ne semblent pas avoir la même action sur la muqueuse gastrique, les flavanoïdes ayant un pouvoir antispasmodique et antiulcéreux, l'acide glycyrrhizique une action antigestrrique.

ROLE DES FLAVANOIDES

REVERS, WELLEMANS-STAMPERIUS employèrent au début des extraits totaux de racine pour traiter les ulcères gastriques. Mais, ayant constaté des accidents de type œdémateux dans les traitements prolongés, ils attribuèrent ces phénomènes à l'acide glycyrrhizique et essayèrent de l'éliminer, plus ou moins totalement d'ailleurs. Ainsi naquirent les extraits déglycyrrhinisés.

HOLLER et SCHIRMER, en 1952, constatent que la déglycyrrhination des extraits de réglisse ne diminue pas leur action antispasmodique. HENNEMAN et KUNNERT, en 1953, le confirment et émettent l'hypothèse de l'existence d'une autre substance responsable de l'activité spasmolytique et antiulcéreuse de la drogue.

BERGER et HOLLER, en 1956, remarquent qu'il n'existe « aucune corrélation entre leur teneur en acide glycyrrhizique et leur activité antiulcéreuse ».

PARIS et ses collaborateurs essayant d'expliquer cette action antispasmodique des extraits déglycyrrhinisés, pensent que cet effet peut être dû aux dérivés flavanoides, opinion confirmée en 1957 par BERGER et HOLLER.

Madame POINTET-GUILLOT, dans sa thèse de Pharmacie, en 1958, étudie en détail l'action pharmacodynamique en opérant sur un mélange de 40 % de flavanone et 60 % de chalcone qu'il a été impossible de séparer.

Après avoir déterminé les doses de toxicité aiguë et chronique chez le rat, très faibles d'ailleurs (5 g/kg), elle met en évidence leur action dépressive sur la tension artérielle, leur pouvoir d'augmenter la résistance et la perméabilité capillaire chez le cobaye et le lapin.

Elle reprend ensuite les travaux antérieurs sur l'action antihistaminique, anticholinergique et antiulcéreuse de la réglisse, en n'employant que les dérivés flavanoïdes. Avec 0,5 ml d'une solution à 1 % de liquiritoside (5 mg), les contractions normales de l'iléon isolé de cobaye sont partiellement inhibées, complètement avec 10 mg. Celles provoquées par l'histamine, l'acétylcholine et le chlorure de baryum sont fortement diminuées par 10 mg et 2 mg de liquiritoside. Reproduisant ensuite l'ulcère expérimental chez le rat par ligature du pylore suivant la méthode de SHAY, elle étudie l'action antiulcéreuse des flavanoïdes sur une série de 24 rats servant de témoins. « 16 % seulement des animaux de la série témoin ont une muqueuse gastroskopiquement saine, tandis que cette même proportion est de 54,2 % dans la série d'animaux traités par les flavones de la réglisse. » D'autre part, la gravité des lésions est moindre chez les animaux ayant reçu 0,40 g de flavone au total.

Cette action antiulcéreuse a d'ailleurs été mise en évidence par R. PARIS pour d'autres flavanoïdes : le rutoside et le quercitol.

Elle pense donc que les dérivés flavanoïdes sont bien doués des propriétés antispasmodiques et antiulcéreuses attribuées à l'acide glycyrrhizique, d'autant plus que le mélange de flavanone et de chalcone employé pour cette expérimentation était dépourvu d'acide glycyrrhizique.

Nous rappelons toutefois notre exposé antérieur signalant la discordance entre l'expérimentation et la clinique, en particulier les travaux de GUTMANN.

ROLE DE L'ACIDE GLYCYRRHIZIQUE

Les travaux de VINCENT, en 1951 et 1952, concluaient à l'action antiacétylcholinique et antihistaminique de la glycyrrhizine commerciale (glycyrrhizate d'ammonium); mais Madame POINTET-GUILLOT a remarqué que la glycyrrhizine commerciale n'est pas totalement dépourvue de flavanoïde puisque la réaction de caractérisation de ces substances à la cyanidine était positive. De toute façon, il ne semble pas que l'acide glycyrrhizique ait une action antispasmodique et antiulcéreuse, mais une action antigestrétique, et ceci pour diverses raisons.

1. RÔLE DE PROTECTION DE LA MUQUEUSE

Nous avons vu plus haut que l'acide glycyrrhizique est insoluble dans l'eau et a la propriété de former un gel colloïdal en présence du mucus gastrique. Il possède donc les propriétés des gels colloïdaux (MARCHAL).

— *La stabilité* et la structure réticulée laissant au corps une importante élasticité et déformabilité, ce qui en fait un pansement gastrique efficace.

— *L'homogénéité* : il n'est pas susceptible de subir l'action de la pesanteur, ce qui est fréquent avec les poudres qui tombent à la partie la plus déclive de l'estomac.

— *Le grand pouvoir d'absorption et la dispersion* sur une très vaste surface lui confèrent une action antiseptique par fixation des microbes, des toxines et des gaz de fermentation, et un pouvoir isolateur vis-à-vis des substances gastritiques.

Ces propriétés antigastritiques sont renforcées par l'adjonction d'aluminium dont les propriétés antiacides sont bien connues.

2. RÔLE ANTI-INFLAMMATOIRE

Cette action anti-inflammatoire a été mise en évidence par ADAMSON et TILLMAN en 1955. Se basant sur la structure chimique de l'acide glycyrrhétique qui est proche de celle des corticoïdes surréniaux, ils essayèrent dans de nombreuses affections cutanées, en particulier les dermatoses eczémateuses, une pommade à 2 % d'acide glycyrrhétique. Ils lui trouvèrent une action anti-inflammatoire nette, mais un peu moindre que celle de l'hydrocortisone. Par contre, DONALSON comparant les effets d'une telle pommade et ceux d'une pommade placebo appliquée soit de façon symétrique, soit de façon alternée sur ses malades, ne retrouve pas de différence entre les deux.

En 1957, J. CHARPY, P.Y. CASTELAIN et L. COULIER reprirent les travaux d'ADAMSON en soumettant 26 malades à des préparations de glycyrrhétate de soude et 33 autres à des préparations à base d'acide glycyrrhétique. Si le sel sodique fut mal toléré, aucune réaction n'apparut avec l'acide glycyrrhétique qui se révéla très actif (en applications externes exclusivement). Cette action s'est révélée comparable à celle des préparations d'hydrocortisone et même supérieure, en particulier dans deux cas d'intolérance à ce produit. Signalons toutefois que cette action n'a pas été étudiée sur l'estomac.

On pourrait penser que l'acide glycyrrhizique a le même rôle néfaste sur l'estomac que les dérivés cortisoniques. En fait, ils n'agis-

sent pas par le même mécanisme. Le rôle agressif de la cortisone et de ses dérivés sur la muqueuse gastrique s'explique par leur propriété d'augmenter la sécrétion gastrique. Par contre, l'acide glycyrrhizique, par sa faculté de donner des solutions colloïdales, non seulement n'augmente pas cette sécrétion, mais permet de mettre la muqueuse stomacale en repos par la formation d'un gel protecteur.

Il faut noter d'ailleurs que l'action des corticoïdes est beaucoup moins néfaste chez les gastritiques que chez les ulcéreux (Pr. Ch. DEBRAY). Avec J.P. HARDOUIN et B. ANTOINE, Ch. DEBRAY a eu quelques bons résultats sur les gastrites avec une solution d'hydrocortisone diluée et administrée *per os*.

3. RÔLE ANTITOXIQUE

Leur pouvoir d'absorption et leur action sur une grande surface donnent aux gels colloïdaux un pouvoir antitoxique par fixation des microbes, toxines et gaz de fermentation. D'autre part, on connaît bien le rôle antitoxique de l'acide glycuronique, constituant, avec l'acide glycyrrhétique, l'acide glycyrrhizique. Il a la propriété de se combiner au niveau du foie avec des substances étrangères toxiques de l'organisme, en particulier aux alcaloïdes, pour former des substances moins toxiques susceptibles d'être éliminées (R. CACHERA, CAROLI, FAUVERT). Il est permis de penser que par un phénomène physico-chimique, une action analogue se passe au niveau de l'estomac.

EN RESUME

Nous avons étudié dans cette première partie l'action des extraits de réglisse sur l'estomac et plus particulièrement l'action de ses divers constituants en insistant :

- 1° Sur le rôle néfaste des gommes et des résines responsables des accidents œdémateux observés par les auteurs hollandais.
- 2° Sur le pouvoir antiulcéreux expérimental des flavanoïdes dû à leurs propriétés antispasmodique, antihistaminique et anticholinergique.
- 3° Sur l'action antigastrique de l'acide glycyrrhizique par sa faculté de former des solutions pseudo-colloïdales, son rôle anti-inflammatoire et antitoxique.

Dans la seconde partie, nous définirons les propriétés du glycyrrhizate d'aluminium, et après un rappel sur les gastrites et les hernies hiatales, nous rapporterons les résultats que nous avons obtenus avec ce produit sur un lot de 86 malades.

LE GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM

(Propriétés physiques, chimiques et pharmacodynamiques)

Le glycyrrhizate d'aluminium est un produit nouveau composé d'acide glycyrrhizique et d'alumine. Il associe à un produit antigastrique : l'acide glycyrrhizique, un antiacide : l'aluminium.

Les propriétés antiacides des sels d'aluminium sont connues depuis longtemps. Elles ont fait l'objet de nombreux travaux dont nous ne citerons que les principaux auteurs (MATTES, 1924 ; GUILLEMIN, 1924 ; SUMMONT et CAUVIN, 1925 ; CROHN, 1929 ; BENNET et GIL, 1939 ; ADAMS, 1939 ; KIRSNER, 1940).

Ils n'agissent pas par un phénomène chimique comme les alcalins ; les substances, en effet, comme le bicarbonate de soude, les sels de calcium et de magnésium, entraînent bien une neutralisation de l'acidité gastrique, mais une neutralisation trop brutale, sans effet tampon. Ce qui aboutit le plus souvent à une hypersécrétion et une hyperacidité réactionnelles entraînant de grandes variations de pH et nullement à une neutralisation modérée mais durable. Les sels d'aluminium agissent par un processus physique d'adsorption avec fixation des ions H^+ libres, donc fixation modérée et limitée, sans grande variation de pH et sans hypersécrétion réactionnelle, la pepsine restant active.

L'aluminium existe à l'état de trace chez les animaux et les végétaux, même chez l'homme. Ses sels ont pris une grande place dans la thérapeutique actuelle. Les principaux composés utilisés sont :

- le sulfate double d'aluminium et de potassium (alun) employé comme astringent et antiseptique ;
- le silicate d'aluminium, hydrate naturel (kaolin), qui joue un rôle de protection de la muqueuse gastrique, désinfecte et désodorise les selles ;
- le salicylate basique d'aluminium utilisé comme antiseptique intestinal et antidiarrhéique.

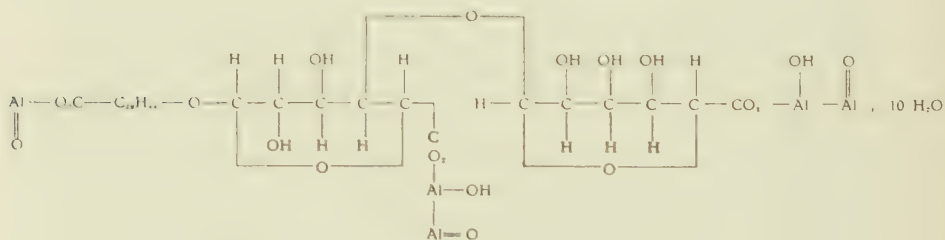
De nombreux autres sels sont employés : l'hydroxyde d'aluminium, le phosphate, l'hydrate d'alumine colloïdal, l'aminoacétate d'aluminium, les gels d'hydrate d'aluminium.

Mais jusqu'à présent, on n'a jamais associé un antigestricque spécifique comme l'acide glycyrrhizique à un antiacide comme l'aluminium. L'action anti-inflammatoire, antitoxique de l'acide glycyrrhizique et son pouvoir de former des solutions colloïdales, complètent l'action antiacide et neutralisante de l'aluminium.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DU GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM

Le glycyrrhizate d'aluminium est obtenu en mettant en présence de l'acide glycyrrhizique extrait directement du bois de réglisse et une solution d'un sel d'alumine. On obtient un précipité qui est lavé et séché sous vide. Il s'agit d'une poudre brune à légère odeur de réglisse, insoluble dans l'eau, mais donnant dans ce milieu une suspension pseudo-colloïdale, ce qui favorise sa dispersion sur les parois stomacales.

C'est le sel basique de l'éther di-glycuronique de l'acide glycyrrhétique dont la formule développée est la suivante :



Ce sel est du même type que les acétates basiques, dont la formule générale est :



Par hydrolyse acide du glycyrrhizate d'aluminium, on obtient un produit réduisant la liqueur de Fehling, propriété due aux acides glycuroniques constitutifs de l'acide glycyrrhizique.

On peut, à partir du glycyrrhizate d'aluminium, par des réactions appropriées, doser séparément l'aluminium et l'acide glycyrrhizique.

1. DOSAGE DE L'ALUMINIUM

On calcine du glycyrrhizate ; les cendres sont reprises avec de l'acide chlorhydrique, on chauffe à l'ébullition, on ajoute de l'eau et on obtient une solution dans laquelle on ajoute du chlorure d'ammonium. Ensuite, on ajoutera un peu d'ammoniaque, on relavera avec du chlorure d'ammonium, puis on calcinera à nouveau pour obtenir l'alumine ne se réhydratant plus.

Le pourcentage d'aluminium doit être d'environ 10 %.

2. DOSAGE DU GLYCYRRHIZATE

Schématiquement, on délaie dans de l'eau distillée, puis on ajoute SO_4H_2 officinal ; il y a précipitation d'acide glycyrrhizique que l'on pourra peser après l'avoir lavé plusieurs fois.

Le pourcentage en acide glycyrrhizique est d'environ 67 %.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DU GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM

L'étude du glycyrrhizate a permis d'observer trois propriétés importantes de ce sel :

- formation d'un gel colloïdal avec la mise en contact du liquide stomacal ;
- basicité pas trop élevée : mis en contact avec de l'eau distillée, il accuse un pH voisin de 7 ;
- pouvoir tampon développé au contact d'une solution acide.

1. POUVOIR TAMPON DU GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM

Mis au contact d'une solution acide, il présente un pouvoir tampon important. Ce pouvoir s'évalue à l'aide :

- soit d'une solution d'acide chlorhydrique N/10 ;
- soit de la solution de Hayle à base de : chlorure de sodium, de potassium, de calcium, d'acide chlorhydrique à 36 % et de pepsine. Cette solution se rapproche au maximum du liquide gastrique.

Le pouvoir tampon a été étudié instantanément ou mieux après dix minutes de contact. On a même comparé les variations de pH de trois composés de l'aluminium :

- hydrate d'aluminium colloïdal ;
- aminoacétate basique d'aluminium ;
- glycyrrhizate d'aluminium.

2. POUVOIR TAMPON INSTANTANÉ (*Tableau I*)

Les essais de ces trois produits ont été conduits de la manière suivante : 1 gramme du produit à essayer est délayé dans 25 cm³ d'eau distillée fraîchement bouillie et refroidie. Puis on ajoute l'acide chlorhydrique N/10 ou la solution de Hayle en suivant les variations du pH au pHmètre à l'électrode de verre.

Ces courbes démontrent que la variation du pH avec le glycyrrhizate d'aluminium est beaucoup plus lente qu'avec l'aminoacétate basique et surtout qu'avec l'hydrate colloïdal.

Toutefois, après plusieurs essais, il est apparu que la détermination de ces pouvoirs « tampon » était faussée par la forme sous laquelle était employé le corps à essayer (comprimés plus ou moins durs). Aussi a-t-on procédé à l'essai suivant :

3. POUVOIR TAMPON APRÈS DIX MINUTES DE CONTACT (*Tableau II*)

— *Mode opératoire* : on ajoute la solution acide, cm³ par cm³, en laissant entre chaque addition dix minutes d'intervalle, sous agitation continue afin de permettre au pH de se stabiliser. Ces conditions opératoires sont plus proches des conditions *in vivo* que celles de l'essai précédent.

Les courbes sont nettement différentes de celles du *tableau I* et montrent les efficacités diverses des trois produits. Le glycyrrhizate apparaît nettement plus régulier dans son pouvoir antiacide.

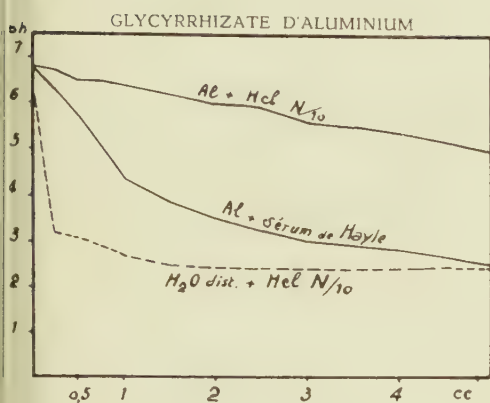
EN RESUME

Le glycyrrhizate d'aluminium agit :

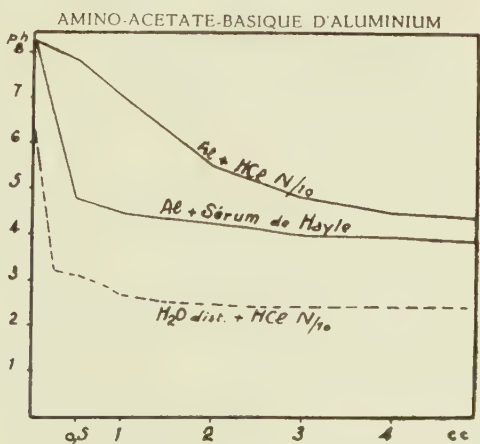
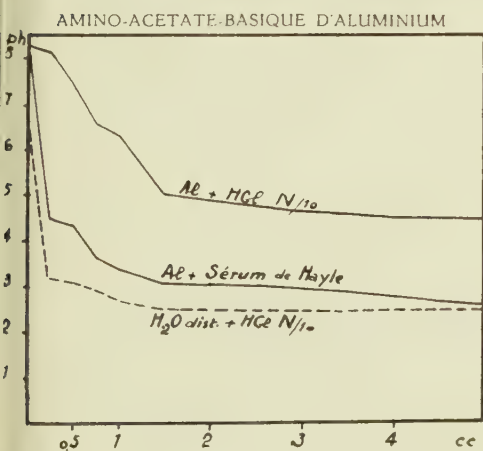
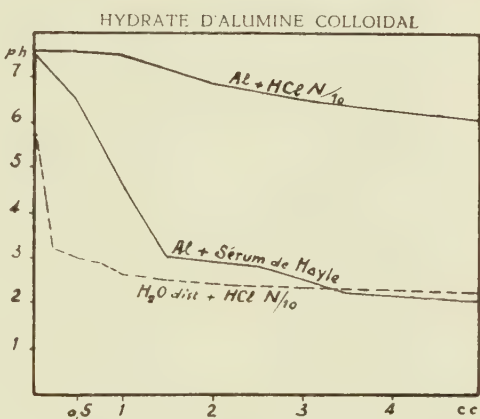
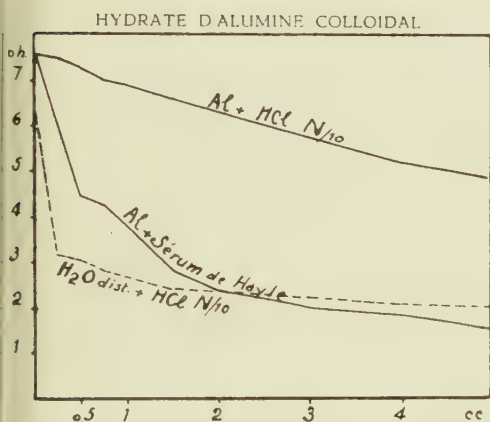
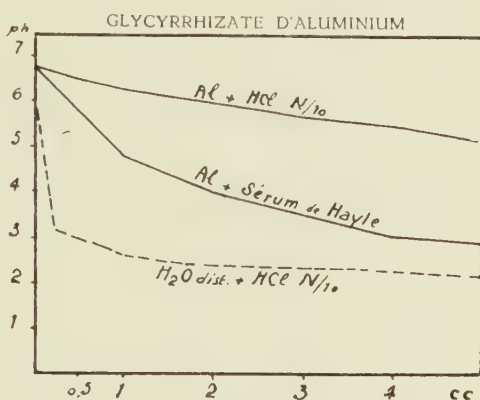
- 1° Par l'anion glycyrrhizique.
- 2° Par le cation alumine.
- 3° Par sa faculté de donner des solutions pseudo-colloïdales.
- 4° Par son pouvoir tampon plus régulier que celui des autres composés de l'aluminium généralement utilisés.

POUVOIR TAMPON

INSTANTANE



APRES 10' DE CONTACT



Le glycyrrhizate d'aluminium ne comporte pas les inconvénients suivants :

- formation d'œdème (régliste);
 - basicité trop forte pH 7 (toutes choses égales d'ailleurs, le pH des autres composés de l'aluminium utilisé est 8 ou supérieur à 8);
 - toxicité : les essais auxquels il a été procédé font conclure à l'innocuité pratique du glycyrrhizate d'aluminium.
-

LES HERNIES DIAPHRAGMATIQUES

Données récentes

Pour cette étude, nous nous sommes reportés à la thèse de JOUBAUX (*) qui constitue à l'heure actuelle le travail le plus récent et le plus complet à ce sujet.

Les hernies diaphragmatiques sont connues depuis très longtemps (Ambroise PARÉ, MORGAGNI, 1761), mais leur étude ne portait pratiquement que sur les grosses hernies intrathoraciques, presque uniquement chirurgicales. Au début du siècle, de très nombreux travaux y sont consacrés : QUÉNU (1920), KENNETH (1924), AKERLUND (1926), CHIRAY, BENDA et LOMON (1930), TRÉMILLIÈRES, CONSTANTINI, MÉNÉGAUX (1935), CARNOT, LAFFITE (1937) étudient les formes hémorragiques ; GOSSET, ALBOT et LE CANUET, les formes anémiques. Mais elles sont toujours considérées comme peu fréquentes et uniquement chirurgicales.

Depuis une dizaine d'années, les progrès de la radiologie digestive ont complètement transformé ce problème. La découverte des formes mineures des petites hernies permet d'élargir le cadre de cette affection qui devient alors très fréquente. Les travaux de LORTAT-JACOB sur les malpositions cardiotubérositaires, de SANTY, DUBOST et RUDLER sur les formes infantiles, ceux de HILLEMAND et Ch. DEBRAY et de ses élèves contribuèrent à la mise au point anatomo-clinique et radiologique de cette affection qui est maintenant parfaitement connue.

CLASSIFICATION

De nombreuses classifications ont été proposées. La première, établie en 1926 par AKERLUND suivant la radiologie, est encore classique

(*) JOUBAUX, « A propos de 440 cas de hernies diaphragmatiques », Paris, 1958.

actuellement. Elle étudie la situation du cardia et la longueur de l'œsophage. On distingue ainsi trois types :

- le type n° 1 : œsophage court, cardia intrathoracique ;
- le type n° 2 : œsophage normal, cardia abdominal : hernie parœsophagienne ;
- le type n° 3 : œsophage de longueur normale et cardia intrathoracique.

Plus récemment, S.W. HARRINGTON et P.R. ALLISON, tenant compte de la physio-pathologie, distinguent :

- 1° *Les hernies parœsophagiques* : le long d'un œsophage normal avec cardia abdominal.
- 2° *Les hernies par glissement ou cardio-œsophagiques*, les plus fréquentes, avec œsophage sinueux et rétracté, et cardia intrathoracique.
- 3° *Les hernies avec œsophage court et inextensible*, le plus souvent acquises et secondaires généralement à une œsophagite peptique.
- 4° *Des formes intermédiaires*.

En fait, d'après HILLEMAND, il faut tenir compte surtout de deux notions capitales : l'intermittence de la hernie et le reflux gastro-œsophagien et distinguer ainsi les hernies fixées et les hernies intermittentes, d'autre part les hernies avec ou sans reflux.

Les conséquences de ce reflux étant l'œsophagite peptique, diversement appréciée suivant les auteurs, fréquentes au cours des brachy-œsophages, peu fréquentes dans les hernies par glissement, nulles dans les hernies parœsophagiques. Cette œsophagite est très fréquente pour S.W. HARRINGTON et OLSEN, moins fréquente pour COUINAUD, très rare pour Ch. DEBRAY. Par contre, les gastrites sont très souvent rencontrées soit sur l'estomac hernié, soit sur l'estomac sus-jacent (face postérieure), gastrite de type érythémateux, mamelonnée, ulcéreuse à gros plis.

JOUBAUX, dans sa thèse, établit une classification anatomo-radio-logique très complète que nous citerons brièvement :

- 1° *Malpositions cardio-tubérositaires* avec cardia large et inflammation haute de l'œsophage.
- 2° *Les dystonies œsogastriques* avec distension simple du bas œsophage, du cardia et de l'antré, sans ascension transhiatale.
- 3° *Les hernies intrahiatales* avec l'estomac engagé dans l'hiatus élargi.

- 4° *Les hernies cardio-œsophagiennes par glissement*, intermittentes, avec cardia et œsophage ascensionnés ; hernies sus-diaphragmatiques.
- 5° *Les hernies para-œsophagiennes* avec déficience de l'hiatus et de la membrane de Laimer, avec ascension antéro-gauche de la grosse tubérosité.
- 6° *Les grosses hernies fixées et les hernies volumineuses* à développement droit et gauche.
- 7° *Les brachyœsophages* congénitaux chez l'enfant, acquis chez l'adulte, secondaires à un ulcère de l'œsophage et à une œsophagite rétractile.

ÉTIOPATHOGÉNIE

Elle est très discutée. A côté des facteurs congénitaux, béance de l'hiatus, malade bréviline à thorax court, il existe des facteurs locaux acquis : la ligature du pédicule coronaire stomachique qui explique la fréquence des hernies hiatales chez les gastrectomisés, la fonte du tissu cellulo-graisseux péri-hiatal, l'atrophie ou la dystrophie musculaire des sujets âgés et amaigris, l'agrandissement de l'hiatus dans les cypho-scolioses. Certaines hormones génitales semblent jouer un rôle de relâchement musculaire, la fréquence des hernies hiatales chez les femmes enceintes en est le témoin.

Deux mécanismes ont été invoqués : mécanisme de traction par rétraction de l'œsophage avec ascension de l'estomac, soit par lésion nerveuse du splanchnique, soit par contracture réflexe des fibres longues de l'œsophage et surtout mécanisme de pulsion, le plus souvent par hyperpression abdominale au cours de la grossesse, l'obésité, l'ascite, etc., la constipation chronique, la compression de l'abdomen par un corset, les efforts de toux, la défécation, la position du thorax fléchi en avant.

CLINIQUE

La hernie hiatale est une affection extrêmement fréquente ; pour le Professeur Ch. DEBRAY, c'est l'affection gastrique la plus souvent rencontrée avec l'ulcère et la gastrite.

Elle peut survenir à tout âge. Fréquente chez le nourrisson (LELONG et DUHAMEL), on la rencontre le plus fréquemment entre

cinquante et soixante ans. Elle est un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme, dans les professions sédentaires en position assise. Elle est le plus souvent très ancienne et parfois les troubles remontent jusqu'à l'enfance. Le début est en général insidieux, progressif, avec des périodes d'accalmies plus ou moins longues, parfois plus brusque, déclenché par une intervention chirurgicale (gastrectomie), l'ingestion de certains médicaments (antibiotiques *per os*, aspirine, delta-cortisone), une grossesse, parfois par une complication : anémie, hémorragie digestive.

Le tableau clinique est souvent évocateur et l'on peut alors soupçonner le diagnostic qui sera confirmé radiologiquement, mais parfois les signes sont très estompés et la hernie n'est découverte que radiologiquement.

1. LES DOULEURS ÉPIGASTRIQUES

C'est le plus souvent une brûlure, plus rarement une torsion ou une gêne, d'intensité modérée mais lancinante siégeant au creux épigastrique ou rétro-xiphoïdienne et rétro-sternale, le plus souvent irradiant, rarement en arrière, mais généralement vers le haut, la base du cou, le pharynx, la mâchoire. Douleur post-prandiale après les trois repas, mais contrairement à la douleur ulcéreuse, elle n'a pas d'horaire précis, ni de périodicité nette, très irrégulière, survenant tantôt juste après le repas, tantôt avant le repas suivant. Elle varie d'un malade à l'autre et même chez le même malade. Elle est exagérée par l'ingestion de certains aliments acides, confitures (caractère se retrouvant dans les gastrites dû, d'après Ch. DEBRAY, à une gastrite herniaire confirmée par des biopsies muqueuses), l'hyperpression abdominale. Elle est calmée par les changements de position, l'ingestion d'alcalins, d'antigastriques amenant une sédation rapide et complète de la douleur, souvent aussi par l'alimentation.

L'élément le plus caractéristique est son déclenchement postural :

— *douleur à l'antéflexion* : elle apparaît quand le malade se penche en avant et disparaît quand il se redresse : « signe du lacet de soulier » de HILLEMANT ;

— *douleur de décubitus* : très fréquente, réveillant le malade la nuit, se calmant au lever, souvent accompagnée de régurgitations. Elle apparaît dans certaines positions : décubitus latéral gauche, plus que gauche, rarement en décubitus dorsal. Le changement de position, de droite à gauche ou sur le dos, la calme. Très fréquente aussi est la toux spasmodique du décubitus (Ch. DEBRAY et J.P. HARDOUIN) due au reflux laryngo-pharyngé de liquide avec irritation de la gorge.

2. LE PYROSIS

Très souvent rencontré, « c'est une brûlure traçante », rétro-sternale, assez postérieure, se terminant par un goût acide ou amer dans la bouche avec une petite régurgitation. Elle est différente de la brûlure épigastrique qui n'est pas associée d'impression de liquide qui remonte et de régurgitation. Il est surtout post-prandial, accompagnant la douleur, mais pas toujours. Témoin du reflux gastro-œsophagien, il se rencontre surtout aux changements de position, antéflexion et décubitus. Il est bien différent de la brûlure épigastrique, car le gonflement d'un ballonnet dans le bas œsophage (Ch. DEBRAY) déclenche la douleur à irradiation ascendante, mais non le pyrosis.

Deux autres signes sont fréquents :

a) LES RÉGURGITATIONS acides ou amères au cours du pyrosis de posture, survenant à la fin de la douleur épigastrique : « aigreurs » le plus souvent peu importantes, elles obligent parfois le malade à cracher. Parfois, ce n'est qu'un liquide filant, sans odeur ni saveur ; rares sont les régurgitations alimentaires ou sanglantes, précédées d'un goût métallique ou de sang.

b) LES ÉRUCTIONS : minimales ou importantes, renvois gazeux calmant la douleur ou parfois la déclenchant. Parfois isolées ou prédominantes, véritable forme aérophagique ou émetisante. Plus rarement, on retrouve des nausées, du hoquet et de l'hypersialorrhée.

L'évolution est très variable, en général par poussées douloureuses de quelques jours, avec des rémissions plus ou moins longues, mais n'ayant jamais le caractère de guérison apparente des ulcères. Très rarement, elle rétrocede spontanément (LENOIR, GILSON, AIMÉ et SALOMON). Le plus souvent, elle évolue pendant des années, parfois grevée de complications telles que : étranglement, volvulus, hémorragies ou thromboses veineuses (CACHIN, PERGOLA).

Les formes cliniques sont très nombreuses :

- *formes dyspeptiques* : à type de dyspepsie hyposthénique avec lenteur de digestion, lourdeur post-prandiale, ballonnement épigastrique, langue saburrale. Très fréquentes, elles sont souvent associées à une lithiasie vésiculaire ;
- *formes dysphagiques* : dysphagie soit typique évoquant un cancer œsophagien, progressive d'abord pour les solides puis pour les liquides, soit paradoxale, apparaissant aux premières bouchées et disparaissant avec les suivantes, élective pour les liquides alors que les solides passent bien ;
- *formes cardiaques* : moins fréquentes, avec angor d'effort, dyspnée, palpitations, algies précordiales, plus rarement troubles du rythme ;

- *formes respiratoires* : fréquentes, avec dyspnée et toux spasmodique de décubitus ;
- *formes hémorragiques* : hématomésès et mœlena de moyenne abondance, survenant après la prise de certains médicaments anti-inflammatoires : antibiotiques, aspirine, cortisone ;
- *formes anémiques* : se présentant comme une anémie hypochrome, de diagnostic difficile ;
- *formes latentes* : fréquentes, de découverte radiologique justifiant la recherche systématique de hernie hiatale au cours de tout examen radiologique de l'estomac.

Certains examens complémentaires sont nécessaires au diagnostic. L'œsophagoscopie et surtout la gastroscopie permettent de confirmer le diagnostic. La gastrobiopsie avec la sonde aspiration-succion de Ch. DEBRAY et P. HOUSSET, permet de faire des biopsies de la muqueuse à fin d'examen histologique.

EXAMEN RADIOLOGIQUE

L'examen radiologique est un temps important de l'examen, car il permet de déceler les hernies muettes cliniquement, et la hernie hiatale doit être recherchée systématiquement chez tout malade qui souffre de l'estomac, par la manœuvre procubitus-compression, après ingestion de bouillie barytée. Elle est parfois visible directement : grosse hernie donnant une image globuleuse avec niveau liquide qui se révèle, sur le profil sus-diaphragmatique, postérieure, comblant l'espace clair rétro-cardiaque. Le plus souvent, elle ne l'est pas, mais certains signes indirects permettent de l'affirmer :

- *au niveau de l'œsophage* : aspect rectiligne ou œsophage flexueux, distension du bas œsophage rempli de baryte, à distinguer de l'ampoule épiphrénique passagère et fugace, aspect en dent de scie du bas-œsophage ;
- *au niveau du cardia et de la grosse tubérosité* : gros plis de l'estomac traversant l'hiatus ; malposition cardio-tubérositaire (LORTAT-JACOB) avec œsophage s'implantant haut sur l'estomac, convergence des plis gastriques vers l'hiatus, signe de « l'éventail » ; arrondissement ou disparition de l'angle de His, poche d'air gastrique petite et décollée, aspect en tête d'oiseau ;
- *au niveau de l'estomac* : hypertonie antrale, antrite et bulbite.

TRAITEMENT

Il sera étudié plus loin avec celui des gastrites.

LES GASTRITES

Données récentes

Les gastrites forment un chapitre de la pathologie digestive à la fois très étendu et très complexe.

Décrites en 1808 par BROUSSAIS et MORGAGNI, puis par CRUVEILHIER et ABOULKER, leur étude a été reprise ensuite par BRINTON, MULLER, CORNIL et RANVIER qui décrivent les lésions cadavériques. LOEPER et BINET, avec l'aide du cytodiagnostics, en font une étude histologique. DIEULAFOY, GANDY, LOEPER en décrivent différents types. Mais elles ne constituaient jusqu'ici qu'une partie très confuse et très peu connue de la pathologie digestive.

Ce n'est qu'avec la gastroscopie que l'on apprend à mieux connaître cette affection qui se révèle alors très fréquente, avec la découverte des formes latentes cliniquement et radiologiquement (SCHINDLER, HERNINGS, MOUTIER, GUTMANN). Récemment, les travaux de MOUTIER et CORNET, l'étude du chimisme gastrique par LAMBLING et surtout les biopsies de muqueuses gastriques et la gastrophotographie de Ch. DEBRAY, HOUSSET et LAUMONIER contribuent à éclaircir ce problème très confus et très vaste.

Il existe trois types de gastrites : les gastrites aiguës, subaiguës et chroniques.

Les gastrites aiguës, qu'elles soient d'origine infectieuse ou causative, ne nous retiendront pas car elles sont plutôt rares et relèvent de la thérapeutique causale.

Beaucoup plus intéressantes sont les gastrites subaiguës et surtout chroniques, car elles se révèlent d'une extrême fréquence et d'une thérapeutique très difficile. Elles frappent l'homme aussi bien que la femme avec un maximum entre trente et cinquante ans.

Il faut d'abord insister sur plusieurs points :

1° Il n'existe pas de critère absolu dans cette affection où la clinique, la radiologie, le chimisme et l'endoscopie ne concordent pas et même parfois se contredisent.

2° Les formes latentes cliniquement et radiologiquement, découvertes de gastroscopie ou de biopsie muqueuse, sont très fréquentes.

3° Il n'y a aucun parallélisme entre la clinique et les lésions anatomiques : certaines gastrites avec d'importantes lésions anatomiques sont latentes, celle de l'anémie pernicieuse par exemple. Par contre, d'autres gastrites, minimales histologiquement, entraînent des signes fonctionnels très marqués.

4° Devant toute gastrite, « il faut avoir la hantise de la maladie associée » (Ch. DEBRAY), soit ulcère, hernie hiatale, affection vésiculaire, etc.

ÉTIOLOGIE

Les causes des gastrites sont très nombreuses et nous ne citerons que les principales :

1° *Une mauvaise hygiène alimentaire* : repas ingérés trop rapidement, à horaire variable, aliments trop chauds, trop froids, mets épicés, acides.

2° *L'alcool*, cause la plus fréquente dans nos régions, donnant une gastrite avec des caractères histologiques particuliers (Ch. DEBRAY, J.P. HARDOUIN, LAUMONNIER, MARTIN).

3° *Le tabac* : souvent en cause, peut être, pas toujours, à l'origine de la gastrite, mais facteur de perpétuation, en particulier chez les sujets fumant à jeun.

4° *Les infections* : soit locales, dentaires, rhino-pharyngées, buccales, soit à distance : infections biliaires, les colites, l'appendicite chronique.

5° *Certaines maladies générales* : dermopathies, hémopathies (Biermer), génératrices de gastrites appelées « apogastrites » par MOUTIER, ou secondaires à des affections du système nerveux central.

6° *L'absorption de médicaments* : en particulier le P.A.S., les sulfamides, les antibiotiques fungiques, les dérivés cortisoniques, la phénylbutazone et l'acide acétylsalicylique.

7° *L'allergie* est parfois en cause, comme l'ont montré l'endoscopie et les biopsies de muqueuse gastrique. Ce sont les « gastrides » de MOUTIER.

Citons encore les gastrites des gastrectomisés, dues à un reflux biliaire ou à des fils résiduels au niveau de la bouche anastomotique, les gastrites des avitaminoses, les gastrites associées à l'ulcère et au cancer.

Enfin, certaines gastrites n'ont pas d'étiologie précise ; c'est le cas des gastrites phlegmoneuses et abcès circonscrits, mais ce sont en général des gastrites aiguës.

CLINIQUE

Les signes cliniques sont purement subjectifs et n'ont rien de caractéristique, car ils peuvent se retrouver en particulier dans les hernies hiatales et les dyspepsies simples sans gastrite.

Le symptôme essentiel est la douleur. Elle peut être très variable : pesanteur ou lourdeur post-prandiale avec ballonnement épigastrique. Le plus souvent, il s'agit d'une brûlure en nappe recouvrant la totalité de la surface de l'estomac.

Son horaire est variable : soit précoce, survenant aussitôt après le repas, accompagnée d'éructations, de pyrosis, de régurgitations acides, soit semi-tardive ou tardive (deux à trois heures après le repas) avec ballonnement épigastrique. Elle est alors plus ou moins bien calmée par l'alimentation et les alcalins.

Classiquement, cette douleur ne présente aucune périodicité, cependant il est possible qu'elle s'atténue pendant une certaine période pour reprendre ensuite. Elle revêt alors un caractère pseudo-ulcéreux, mais en fait les rémissions ne sont jamais totales et les intervalles d'accalmie sont beaucoup plus courts et plus irréguliers que dans l'ulcère.

A la douleur peuvent s'associer d'autres symptômes moins importants :

- éructations fréquentes avec régurgitations souvent fétides ;
- vomissements et hémorragies plus rares ;
- intolérance à certains aliments liquides (vin, acides...) ou solides (mets épicés, confiture...);
- manifestations à distance : diarrhée ou constipation, langue saburrale, vertiges ;
- l'atteinte de l'état général est plus ou moins importante avec amaigrissement lié soit à la maladie elle-même, soit au fait que le malade restreint volontairement son alimentation pour ne pas souffrir ; l'asthénie est plus ou moins nette.

L'examen radiologique « n'apporte pas toujours une contribution essentielle au diagnostic » (DUIZEND). Il est avant tout négatif en

éliminant les lésions en foyer, en particulier l'ulcère et le cancer gastro-duodénaux. Certains signes plaident en faveur de la gastrite :

— *Les anomalies des plis* : plis épaissis, volumineux, larges, déformés, irréguliers, d'orientation anormale. Souvent l'estomac est mal rempli et parfois il existe de véritables images lacunaires faisant suspecter un cancer gastrique.

— *L'irrégularité des bords* : spicules et dentelures au niveau de la petite courbure avec image en timbre-poste, coexistant parfois avec une image d'invagination gastropylorique traduite par un aspect en champignon de l'antrum pylorique.

En fait, bien des gastrites sont muettes radiologiquement et c'est la gastroscopie ou la biopsie de muqueuse qui les mettent en évidence. La gastroscopie a permis de décrire de nombreux aspects anatomo-cliniques dont nous ne citerons que les principaux :

- *les gastrites catarrhales* avec érythème de la muqueuse et hypersécrétion ;
- *les gastrites hypertrophiques* à gros plis, parfois pseudo-tumoraux, et gastrites mamelonnées ;
- *les gastrites ulcéreuses* avec érosions plus ou moins nombreuses, ulcérations multiples ;
- *les gastrites atrophiques* avec une muqueuse sans plis et visibilité vasculaire accrue.

Ces aspects peuvent être intriqués et souvent sur le même estomac on trouve différents types de gastrites.

Les examens histologiques permettent de décrire trois sortes de gastrites :

- *les gastrites épithéliales* : avec altération de l'épithélium et de la muqueuse ;
- *les gastrites interstitielles* : avec atteinte du chorion ;
- *les gastrites atrophiques* : avec glandes inégales, infiltration fibroblastique du chorion.

Comme l'ont montré Ch. DEBRAY, HOUSSET et LAUMONIER, il n'y a pas toujours une concordance exacte entre les données gastroscopiques et l'examen histologique.

L'étude du chimisme gastrique a été particulièrement étudié par LAMBLING et ses élèves ; pour eux, les données du tubage seraient plus fidèles de l'atteinte de la muqueuse que les images endoscopiques. Ils distinguent :

- les gastrites *hypochlorhydriques* avec hyper, normo ou hyposécrétion ;
- les gastrites *achyliques* ;
- les gastrites *normo ou hyperchlorhydriques* avec modification de l'aspect du liquide, augmentation du pouvoir tampon, normosécrétion.

Les résultats de ces examens gastroscopiques sont histologiques et chimiques, et souvent décevants et contradictoires quand on les compare. Ils peuvent être entièrement différents dans des formes cliniques semblables ou identiques dans des formes différentes (HILLEMANN).

TRAITEMENT

Nous n'envisagerons ici que le traitement médical. Il est très voisin de celui des hernies hiatales. Son but principal est de calmer la brûlure qui est le symptôme principal de ces deux affections.

Ce traitement a toujours été décevant et la multiplicité des thérapeutiques antigastriques montre bien l'inconstance de leur efficacité.

Il comprend des prescriptions hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux.

REGIME ET HYGIENE DE VIE

La diététique est pratiquement celle de l'ulcéreux : nécessité d'une alimentation variée, simple, équilibrée, d'où sont exclus formellement : alcool, vin pur, épices, graisses cuites, sauces. Suppression complète du tabac qui entretient les gastrites existantes. Repas pris à heure régulière, bonne mastication et surtout période de sieste et de détente complète. MOUTIER et Ch. DEBRAY ont particulièrement insisté sur l'élément psycho-somatique des gastrites : avant tout, rassurer le malade.

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Il comprend les médications classiques habituelles : les antispasmodiques en pansements gastriques, les thérapeutiques parentérales et les médicaments antigastriques proprement dits.

a) LES ANTISPASMODIQUES

Ils ont aussi une action antisécrétoire et antalgique, mais leur action est moins nette que dans l'ulcère gastroduodéal. On peut employer tous les vagolytiques dont les principaux sont l'atropine et la belladone. La procaine aurait une action calmante sur la muqueuse.

b) LES PANSEMENTS GASTRIQUES

Ils sont très nombreux. On les divise classiquement en alcalinisants et en poudres inertes. Parmi les alcalinisants, le bicarbonate de soude dont les effets secondaires sont controversés ; les sels de chaux et de magnésie. Parmi les poudres inertes, le bismuth et ses sels sont les médicaments essentiels et, plus récemment, les dérivés de l'alumine (hydroxyde, phosphate, silicate) qui n'ont pas d'effets secondaires. Les succédanés de bismuth sont couramment employés : tel le talc, le kaolin, les sels de baryum et de titane, la mucine et la pectine.

c) LES MÉDICATIONS PARENTÉRALES

Réservées aux formes sévères des gastrites mais qui sont le traitement d'attaque des hernies hiatales. L'atropine et les autres vagolytiques associés à des eutrophiques généraux ou gastriques : la vitamine C à fortes doses (1 à 2 g en injection I.V.), l'histidine, les composés ferrico-sodiques.

— Les médicaments agissant par choc, tel le peptone de caséine, le lait, les autolysats microbiens divers.

— La pénicilline en cures courtes et fortes (2.000.000 d'unités par jour), la streptomycine (1 g par jour) préconisées par MOUTIER qui donnent de bons résultats, en particulier dans les stomites des gastrectomisés.

d) LES MÉDICAMENTS ANTIGASTRITIQUES

Ils sont très utilisés depuis quelques années et constituent un progrès certain sur les pansements gastriques.

— *Le collargol* : argent colloïdal, préconisé par SCHINDLER, GUTMANN et MOUTIER, semble très actif, mais a l'inconvénient de l'argyrie en cures prolongées.

Les antihistaminiques de synthèse, introduits en thérapeutique en 1948 par Ch. DEBRAY et F. PERGOLA, et en particulier le sirop de prométhazine, donnent de bons résultats, mais ce produit peut entraîner parfois une somnolence gênante dans les traitements ambulatoires.

— *Les extraits de réglisse*, dont nous avons parlé plus haut, ont une activité antigastrique certaine, mais peuvent provoquer des œdèmes en traitement prolongé. Par contre, « le glycyrrhizate d'aluminium a une action identique sur la gastrite mais n'a pas l'inconvénient de la rétention aqueuse » (Ch. DEBRAY). Nous verrons plus loin qu'en effet nous n'avons jamais eu d'œdèmes avec ce produit.

D'autre part, c'est un excellent traitement des hernies hiatales, car formant une solution pseudo-colloïdale, il tapisse rapidement la muqueuse œsophagienne, s'accrochant aux parois et formant un gel protecteur.

e) MÉDICATIONS DIVERSES

Elles sont moins courantes : vitamines, hormones génitales, anti-infectieux. Les dérivés cortisoniques sont en principe contre-indiqués car ils excitent la sécrétion gastrique. Toutefois, J.P. HARDOUIN et B. ANTOINE ont eu de bons résultats avec une solution d'hydrocortisone diluée et administrée *per os*.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM DANS LES GASTRITES ET LES HERNIES HIATALES

Pour cette étude, nous avons eu à notre disposition un produit contenant le mélange suivant :

— Glycyrrhizate d'aluminium	0,500 g
— Poudre de suc de réglisse	0,200 g
— Sucre	0,050 g
— Amidon	0,015 g
— Stéarate de magnésium	0,008 g
— Gomme arabique	0,020 g
— Talc	0,007 g

par comprimé

La présence de 200 mg d'extraits apporte donc au produit une petite quantité de flavanoïdes qui, comme on le sait, ont une action antispasmodique, antihistaminique et antiacétylcholinergique. Mais cette proportion ne semble pas suffisante pour expliquer l'activité antigestricque du produit. Le principe actif reste donc le glycyrrhizate d'aluminium qui existe dans le mélange dans la proportion de 72 %.

Notre étude a porté sur 86 malades atteints soit de gastrites, soit de hernies hiatales et sur quelques dyspeptiques. Presque tous ces malades ont été suivis à la consultation du Professeur Ch. DEBRAY, à l'hôpital Bichat. On a pu constater que certains s'alimentaient de façon désordonnée et étaient souvent tabagiques. C'est dire la difficulté de soulager ces malades chez qui les traitements habituels avaient échoué.

Notre expérimentation a été faite en deux temps. Dans un premier essai, nous avons soumis 36 malades à ce produit, 34 hommes et 2 femmes. Devant les résultats encourageants obtenus, nous avons complété le travail par une série de 50 autres malades. Nous rapportons ici les 50 dernières observations.

Le glycyrrhizate d'aluminium a été prescrit sous deux formes : cachets dosés à 0,50 g de poudre et comprimés également dosés à 0,50 g de ce produit. Les cachets ont été peu prescrits car leur utilisation s'est rapidement révélée incommode : le malade est obligé de vider le contenu du cachet dans un demi-verre d'eau et d'absorber ensuite le mélange des deux obtenu par agitation. Pour les comprimés, il a été conseillé de les croquer et d'avaler aussitôt après un demi-verre d'eau pour obtenir aussi rapidement que possible la formation d'une solution pseudo-colloïdale.

La posologie a été en moyenne de deux comprimés avant chacun des trois repas et au moment des douleurs. Le traitement a consisté soit en cure unique de 60 à 80 comprimés, soit en cures répétées selon l'amélioration constatée à la suite de la première cure, à titre de cure complémentaire ou de consolidation. Dans l'ensemble, le travail n'a jamais été arrêté pendant la durée du traitement, le régime n'a pas été modifié, le tabac n'a pas été supprimé. Enfin, toute autre thérapeutique a été écartée pendant la durée de l'expérimentation.

Notre premier essai a porté sur 36 malades, 34 hommes et 2 femmes. L'âge des malades se répartissait comme suit :

— entre 25 et 40 ans	24 cas
— au-dessous de 25 ans	6 cas
— au-dessus de 40 ans	6 cas

Les ulcéreux ont été exclus, seuls les gastritiques et quelques dyspeptiques ont été retenus. Tous ces malades présentaient des brûlures gastriques ou œsophagiennes avec parfois des signes associés : ballonnements, éructations, vomissements (3 cas), signe de reflux (14 cas). Des radios gastriques ont été pratiquées dans 26 cas. Dans 10 cas, elles n'ont pas permis de déceler une hernie hiatale ou une gastrite vraie. Elles ont montré des signes de gastrite ou de gastro-duodénite dans 8 cas, une hernie hiatale dans 8 autres cas.

L'examen des résultats d'ensemble montre :

— amélioration très nette ou spectaculaire	26 cas, soit 72,2 %
— amélioration partielle ou transitoire	5 cas, soit 13,8 %
— échecs	5 cas, soit 13,8 %

L'action sur les brûlures épigastriques et œsophagiennes s'est révélée presque constante et dans plusieurs cas supérieure à celle des thérapeutiques antérieures (traitements antiulcéreux ou réglisse). Les troubles étaient parfois très anciens. Dans une observation, le malade souffrait de brûlures épigastriques depuis quinze ans, sans lésion gas-

trique radiologiquement décelable. Après une cure de glycyrrhizate d'aluminium, les brûlures ont totalement disparu et l'amélioration persiste au bout de plusieurs mois.

L'amélioration a été moins constante sur les signes associés : vomissements (2 cas); éructations (4 cas); ballonnements (2 cas). Dans presque tous les cas, l'état général s'est amélioré.

Encouragés par ces premiers résultats, nous avons repris cette expérimentation dans un deuxième temps sur une série de 50 malades nouveaux se répartissant en porteurs de hernies hiatales, gastritiques et quelques ulcéreux. Il s'agit de sujets jeunes en général :

— 20 à 30 ans	14 cas
— 30 à 40 ans	12 cas
— 40 à 50 ans	10 cas
— 50 à 60 ans	5 cas
— 60 à 70 ans	1 cas
— 70 ans	1 cas
— 19 ans	1 cas

Tous ces malades présentaient des brûlures gastriques et œsophagiennes, d'apparition récente ou ancienne, associées à un météorisme abdominal (3 fois), des éructations (7 fois) et des signes de reflux gastro-œsophagien (15 fois). Des examens radiologiques faits dans 34 cas (70 %) montrent un estomac normal dans 5 cas (10 %), soit des signes de gastrites (25 cas), soit de hernies hiatales (16 cas). Trois fois, on a découvert un ulcère.

GASTRITES

Sur 31 cas (27 gastrites avec troubles dyspeptiques importants, 4 gastrites après gastrectomie), l'amélioration a été nette et spectaculaire 24 fois, soit dans 77,4 % des cas, moins nette dans 4 cas (11,8 %) et nulle dans 4 autres cas (11,8 %). Dans ces échecs, encore faut-il faire entrer certaines considérations particulières : terrain psychique spécial chez un malade (*obs. n° 3*), entretien probable chez un autre désirant changer d'emploi (*obs. n° 10*), possibilité d'un ulcère (*obs. n° 14*).

En général, la disparition des brûlures est rapide : dès le premier jour (*obs. n°s 14 et 17*), les jours suivants (*obs. n°s 22, 25 et 42*), au bout d'une semaine au maximum (*obs. n°s 4, 34 et 41*). Rarement après traitement, on assiste à une reprise des douleurs, sinon elles cèdent en général à une seconde cure. Cette amélioration est durable, pratiquement aucun malade n'a recommencé à souffrir au bout de trois mois de traitement.

Sur les signes associés : vomissements (*obs. n° 34*), ballonnements (*obs. n° 25*), éructations (*obs. n°s 32 et 34*), l'action est moins nette. A noter une amélioration rapide et durable d'une gastrite à l'aspirine.

Les gastrites des gastrectomisés ont été bien influencées : action très nette dans 3 cas (*obs. n°s 19, 29 et 38*), nulle dans 1 cas (*obs. n° 30*).

HERNIES HIATALES

C'est surtout sur le reflux œsophagien et les manifestations fonctionnelles des hernies hiatales que l'action du glycyrrhizate d'aluminium s'est révélée nette et constante. Tous les malades présentant des troubles ont été guéris. Il n'y a pas eu un échec, même dans les formes réunissant tous les symptômes. Ainsi, dans l'*observation n° 1*, il s'agissait d'un syndrome hiatal typique, avec brûlures œsophagiennes, régurgitations en flexion antérieure, éructations et hoquets fréquents. Après quelques jours de traitement, tous les troubles ont cessé. M. C... (*obs. n° 16*) présentait un syndrome dysphagique avec hoquet et brûlures épigastriques et œsophagiennes. Sous l'influence du glycyrrhizate d'aluminium, la dysphagie, les brûlures et le hoquet ont disparu rapidement et le malade n'en a plus souffert depuis.

ULCERES

Notre étude n'a pas porté particulièrement sur les ulcéreux, mais dans notre lot se trouvaient 3 ulcères du bulbe confirmés radiologiquement. Dans 1 cas (*obs. n° 36*), le glycyrrhizate a entraîné une sédation rapide des douleurs ; dans les 2 autres cas (*obs. n°s 37 et 47*), l'échec a été total. Il est difficile de conclure sur un aussi petit nombre de cas, d'ailleurs, comme nous l'avons dit plus haut, le glycyrrhizate a surtout une action antigastrique et non ulcéreuse.

En résumé, le glycyrrhizate d'aluminium agit d'une façon remarquable sur les brûlures gastriques et œsophagiennes, quelles que soient leurs origines, gastrique, dyspeptique ou hiatale. Sur 83 cas, se décomposant en 39 gastrites, 24 hernies hiatales, 20 cas non identifiés radiologiquement, en éliminant les 3 ulcéreux, l'action a été spectaculaire 77 fois, c'est-à-dire dans une proportion de 92,8 % des cas. Il agit aussi particulièrement bien sur les manifestations fonctionnelles des hernies hiatales, que ce soit régurgitation, éructation, hoquet, dysphagie, puisqu'il n'y a eu aucun échec. Il constitue donc un traitement très efficace des gastrites, des hernies hiatales et des dyspepsies douloureuses.

OBSERVATIONS

- OBS. N° 1 : *P. N...*, trente et un ans

Vu le 17 janvier 1957 pour des brûlures tardives calmées par l'alimentation et apparaissant par périodes. Brûlures œsophagiennes nocturnes, avec régurgitations en flexion antérieure, éructations et hoquets fréquents. Sur les clichés du 31 juillet 1957, pas de H.H. visible, mais dilatation du bas-œsophage.

Mis aux cachets pendant dix jours.

Revu le 22 février 1957 : absence totale des brûlures pendant les dix jours du traitement. N'a suivi aucun régime, ce qu'il supporte en général assez mal. Arrêt du traitement ; à reprendre en cas de nouvelle crise.

— *Conclusion* : action nette, pas d'éructation à la réglisse.

- OBS. N° 2 : *P. A...*, vingt ans

Brûlures post-prandiales, précoces, calmées par l'alimentation.

Revu le 9 janvier 1957 : les troubles ont une allure ulcéreuse. Les clichés du 26 janvier 1957 montrent de gros plis. Cachets pendant huit jours.

Revu le 27 février 1957 : diminution des brûlures, reprise de l'appétit, aucun incident.

Conclusion : action nette.

- OBS. N° 3 : *H. J...*, trente-quatre ans

Vu le 9 janvier 1957 pour brûlures œsophagiennes et épigastriques. Sur les clichés du 18 janvier 1957 : estomac en cascade, pas de lésion pariétale visible.

Essai de cachets le 30 janvier 1957. Revu le 6 septembre 1957 : aucune amélioration. Noter nervosité +++ et insomnies.

Conclusion : échec apparent du traitement, mais tenir compte du terrain.

- OBS. N° 4 : *L. J...*, trente ans

Vu en septembre 1955 pour digestions pénibles et longues. Traitement donné : amylo-diastase-solution de Bourget. Opéré d'une hernie et de l'appendicite en juin 1956.

Consulte le 23 janvier 1957 pour des brûlures épigastriques survenant tous les jours, aussitôt après les repas.

Noter une augmentation du poids (17 kg par rapport à septembre 1955). Les radios de l'estomac sont négatives. On prescrit les cachets (3 cachets par jour avant les repas plus 1 en cas de crises douloureuses dans la journée). Le malade est revu le 6 février 1957 alors que le traitement est arrêté depuis cinq jours. Grosse amélioration dès la première journée du traitement. Reprise de l'appétit ; pas de récurrence des douleurs depuis l'arrêt du traitement. On prescrit une seconde boîte de cachets à titre de consolidation.

— *Conclusion* : action nette.

• OBS. N° 5 : S. J..., vingt-quatre ans

Signale en avril 1956 des douleurs abdominales, de la diarrhée, à la suite desquelles on prescrit un lavement baryté, une rectoscopie (faite à Bichat) qui ne montre pas de lésion.

Le 18 janvier 1957, consulte pour des brûlures épigastriques durant depuis trois semaines et survenant un quart d'heure après les repas. Fume un paquet de cigarettes tous les deux jours. Cachets pendant une semaine à la dose habituelle.

Revu le 24 janvier 1957 : pas d'amélioration nette, mais interrogatoire difficile en raison du psychisme.

• OBS. N° 6 : L. E..., vingt-huit ans

Vu le 22 janvier 1957 en consultation pour des brûlures épigastriques tardives, calmées par l'alimentation, apparues pour la première fois quatre jours avant. Cachets à la dose habituelle.

Revu le 6 février 1957 : amélioration notable au bout de trois jours, mais incomplète. On prescrit une autre boîte. Les radios gastriques sont négatives. Le 20 février 1957, disparition des brûlures.

— *Conclusion* : disparition des brûlures.

• OBS. N° 7 : P. Y..., vingt-cinq ans

Vu en consultation le 9 octobre 1956 pour des brûlures épigastriques et des renvois apparus depuis le début du travail de nuit. Après une amélioration de deux semaines, obtenue grâce à l'absorption de poudres, les brûlures ont repris pendant le travail de jour, une demi-heure après les repas. Des radios d'estomac sont demandées et montrent de gros plis gastriques avec aérocolie importante.

Revu le 18 janvier 1957 pour un nouvel épisode de brûlures précoces durant depuis une semaine. On prescrit les cachets en supprimant toute autre médication et sans modifier le régime ni proscrire le tabac.

Revu le 24 janvier 1957 : amélioration. Les douleurs sont calmées par l'administration d'un cachet entre les repas. Reprise de l'appétit. Diminution des renvois. On prescrit une seconde boîte.

Le malade consulte à nouveau le 8 février 1957 : amélioration insuffisante.

— *Conclusion* : amélioration passagère.

• OBS. N° 8 : S. R..., quarante-quatre ans

Malade vu en 1953 pour syndrome ulcéreux, sans amaigrissement, durant depuis plus de dix ans. Les clichés montraient : bulbe mal injecté, sans image de niche. Le malade est convoqué le 18 décembre 1956 et l'interrogatoire révèle des signes cliniques nets de H.H. avec brûlures œsophagiennes de décubitus, brûlures à la flexion antérieure et à l'ingestion de boissons alcoolisées. Le malade signale qu'il est réveillé *toutes les nuits* par des brûlures œsophagiennes intenses, presque immédiatement calmées par l'absorption de Kaobrol. L'examen des clichés de 1953 montre effectivement des signes de H.H. (éventail et plis gastriques remontant au-dessus du hiatus). Ces signes permettent rapidement d'affirmer l'existence d'une H.H.

On prescrit des cachets à la dose habituelle.

Le malade est revenu le 4 février 1957 et signale une amélioration nette portant surtout sur les brûlures nocturnes par lesquelles il n'est plus réveillé. Il persiste encore quelques brûlures nettement localisées à l'épigastre et apparaissant dans la journée, qui ont disparu à une seconde cure.

— *Conclusion* : action particulièrement nette.

• OBS. N° 9 : G. S..., quarante-deux ans

Le malade est venu pour la première fois en juillet 1956 pour brûlures de l'estomac et des douleurs à type de torsion apparues depuis un mois environ. Reconvoqué en octobre 1956, dit ne plus souffrir et n'avoir présenté qu'un épisode douloureux isolé pendant le travail de nuit. Consulte spontanément le 2 janvier 1957 pour brûlures épigastriques et œsophagiennes semi-tardives calmées par l'alimentation. Des radios sont prescrites qui montrent une gastroduodénite banale sans image de H.H.

Revu le 18 janvier 1957 : les brûlures persistent un peu après les repas. On prescrit les cachets à la dose habituelle pendant une semaine.

Revu pour la première fois après traitement le 23 janvier 1957 : amélioration notable. Encore quelques brûlures très atténuées la nuit.

Revu le 30 janvier 1957 après une deuxième boîte de cachets. Disparition notable des douleurs depuis quatre jours. Très satisfait. Donné une troisième boîte à titre de consolidation.

Conclusion : action très nette.

• OBS. N° 10 : Z. G..., vingt-neuf ans

Vu en mai 1956 pour brûlures gastriques. Les clichés montrent une hypertrophie généralisée des plis et une déformation du bulbe sans niche visible.

Hospitalisé à Bichat pour examens complémentaires. Reprend 5 kg pendant son hospitalisation. Depuis 1956, consulte à plusieurs reprises pour des douleurs et des digestions lentes.

Essai le 6 février 1957 des cachets. Le 13 février 1957 : aucune amélioration éthyliste et tabagisme certain très important.

— *Conclusion* : échec du traitement.

• OBS. N° 11 : M. J..., vingt-huit ans

Vu pour la première fois en octobre 1956 pour des brûlures de l'estomac apparues depuis plusieurs mois. Revu le 13 février 1957 pour des brûlures apparaissant une demi-heure après les repas depuis six mois. Pas d'amaigrissement, pas de syndrome ulcéreux. Cachets à la dose habituelle pendant une semaine.

Revu le 22 février 1957 : pas d'amélioration. Signale une accentuation des brûlures. A été gêné par des éructations et des renvois ayant le goût de réglisse. Il n'y a pas eu de cliché d'estomac.

— *Conclusion* : échec du traitement.

• OBS. N° 12 : L. S..., vingt-six ans

Vu le 1^{er} février 1957 pour des douleurs de type ulcéreux (crampes et brûlures). Les clichés montrent de gros plis sans niche visible.

Le 13 février 1957, on prescrit des cachets.

Revu le 20 février 1957 : très amélioré — suppression des aigreurs, diminution des brûlures — pas de diarrhée, mais renvois à la réglisse. On reconduit le traitement pendant huit jours.

— *Conclusion* : action nette.

• OBS. N° 13 : M. M..., cinquante ans

Vu le 28 juin 1956. Signale des brûlures existant depuis plusieurs années.

Revu le 6 janvier 1957 pour des brûlures gastriques et œsophagiennes, des crampes tardives calmées par l'alimentation. Régurgitations aqueuses. Pas d'amaigrissement.

Sur les clichés de février 1957 : H.H. puis diverticule du bord droit de l'œsophage, possibilité de niche angulaire postérieure mais pas sûre.

On prescrit des cachets à la dose habituelle.

Revu le 13 février 1957 : amélioration, diminution des régurgitations et des brûlures.

— *Conclusion* : action nette sur les signes de H.H.

• OBS. N° 14 : A. G..., vingt-huit ans

Malade suivi depuis 1954 pour des troubles dyspeptiques faits de brûlures épi-gastriques et de ballonnements. Clichés de 1954 négatifs.

Le 8 mai 1956, signale qu'il continue de souffrir de brûlures une demi-heure après les repas.

Convoqué le 22 janvier 1957 : on note amaigrissement, brûlures ++ et on prescrit les cachets à la dose habituelle. Revu le 22 janvier 1957 : pas d'action des cachets sur les brûlures. Signale que cette médication a provoqué éructation et diarrhée. Il n'a pas été fait de nouvelles radios.

— *Conclusion* : traitement mal supporté — pas d'action sur les brûlures — il n'est pas certain qu'il ne s'agisse pas d'un ulcère.

• OBS. N° 15 : *T. J...*

Brûlures gastriques et œsophagiennes depuis des mois, surtout la nuit. Pas de clichés. Pas de syndrome ulcéreux net. Essaie spontanément les cachets à « sa » dose.

Dit qu'il est amélioré quant aux brûlures. Se plaint de quelques renvois à la régisse.

— *Conclusion* : action nette sur les brûlures mais inconvénient des renvois.

• OBS. N° 16 : *P. C...*, quarante-huit ans

Ce malade consulte le 8 juillet 1957 pour un syndrome dysphagique d'apparition récente et brutale, avec hoquet et brûlures œsophago-gastriques. Il existe d'autre part des brûlures œsophagiennes et épigastriques depuis longtemps, brûlures irrégulières, survenant surtout après les repas, mais sans périodes. L'examen radiologique montre l'existence d'une petite hernie hiatale.

Le malade est mis aux comprimés (6 comprimés par jour). Il est revu le 22 juillet 1957. Il a été amélioré immédiatement et les troubles (dysphagie, brûlure, hoquet) ont totalement disparu.

• OBS. N° 17 : *R. Du...*, vingt-sept ans

Ce malade présente depuis plusieurs années des brûlures épigastriques non rythmées, non périodiques, non calmées par l'alimentation et inconstamment par les poudres. Il existe en outre un certain ballonnement post-prandial.

Le malade est mis le 22 mars 1957 aux comprimés.

Il est immédiatement soulagé de ses brûlures. Par contre, le ballonnement persiste.

Le malade est revu le 31 juillet 1957, en bon état.

Il n'a pas souffert de brûlures mais le ballonnement persiste.

• OBS. N° 18 : *J. C...*, dix-neuf ans

Ce malade présente depuis plusieurs mois des brûlures œsophagiennes et gastriques, aussitôt après les repas. Il existe une légère dysphagie. L'examen radiologique montre un reflux œsophagien avec œsophagite.

Le malade est mis aux comprimés le 21 mai 1957.

Il est revu le 11 juin 1957. Il a été amélioré pendant toute la durée du traitement. Les brûlures ont été très atténuées après l'arrêt du médicament. Le traitement n'a été que de courte durée, huit jours. La sensation dysphagique a totalement disparu.

• OBS. N° 19 : *M. Ma...*, trente-quatre ans

Ce malade a été opéré d'un ulcère duodénal en 1951 par gastrectomie. Il a conservé son poids. Il est intolérant au lait et il se plaint surtout de brûlures

post-prandiales rebelles aux thérapeutiques habituelles. Les radiographies gastriques sont normales.

Le malade est mis le 26 avril 1957 aux comprimés.

Il est revu le 10 juillet 1957. Il a été guéri de ses brûlures post-prandiales pendant toute la prise du traitement. Les brûlures ont repris, mais moins intenses, à la cessation de ce traitement.

Une nouvelle administration de comprimés fait disparaître de nouveau les douleurs.

• OBS. N° 20 : *Mme A...*, cinquante ans

Cette malade présente des brûlures et des régurgitations depuis plusieurs années. Elles sont secondaires à une hernie hiatale assez volumineuse.

La malade est mise aux comprimés le 20 mai 1957.

Elle est revue quinze jours après. Les brûlures ont disparu. Il persiste quelques régurgitations.

La malade a été réexaminée à la rentrée de septembre. Elle n'a plus souffert qu'épisodiquement. Ses douleurs sont calmées immédiatement par la prise de comprimés.

• OBS. N° 21 : *M. L...*

Syndrome hiatal typique. Brûlures œsophagiennes vives à l'occasion d'écarts de régime (boissons alcoolisées).

Rayons X : hernie hiatale de moyen volume.

Disparition des troubles après traitement. Nécessité de nouvelles cures de courte durée à l'occasion des écarts de régime.

• OBS. N° 22 : *M. I...*

Syndrome gastrique avec brûlures depuis plusieurs années. Pas d'examen radiologique.

Amélioration immédiate et durable par les comprimés.

• OBS. N° 23 : *M. L...*, quarante ans

Syndrome hiatal. Brûlures gastriques et œsophagiennes intenses, rebelles aux traitements médicaux habituels.

Rayons X : hernie hiatale.

L'amélioration n'est pas totale car les brûlures ne sont calmées que pour une durée très courte par la prise de comprimés et persistent atténuées.

• OBS. N° 24 : *Mme E...*, trente-deux ans

Brûlures épigastriques et syndrome hiatal.

Rayons X : hernie hiatale.

Action du traitement : amélioration notable dans l'immédiat. Malade revue un mois après la fin du traitement, l'amélioration persiste.

- OBS. N° 25 : *M. G...*, vingt-huit ans

Aucun passé digestif. Depuis six semaines : diarrhées, ballonnements, brûlures épigastriques.

Pas de rayons X.

Disparition totale des troubles, sans récurrence trois mois après le traitement.

- OBS. N° 26 : *M. R...*, trente-cinq ans

Souffre de brûlures épigastriques depuis des années, par périodes.

Rayons X : gros plis, pas d'ulcère.

Action très nette du traitement. Amélioration immédiate des brûlures. Quelques crises, mais très espacées et beaucoup moins intenses.

- OBS. N° 27 : *Mme D...*, quarante-deux ans

Malade nerveuse. Consulte pour régurgitations acides, brûlures œsophagiennes.

Rayons X : hernie hiatale de petit volume.

Action immédiate et durable du traitement.

- OBS. N° 28 : *M. C...*, vingt-huit ans

Brûlures épigastriques très anciennes. Ethylisme et tabagisme.

Rayons X : pas d'ulcère.

Echec du traitement.

- OBS. N° 29 : *M. Le M...*, vingt-cinq ans

Gastrectomisé pour ulcère du bulbe. Très nerveux. Présente des brûlures épigastriques.

Pas de rayons X.

Amélioration très nette par le traitement. Demande spontanément à le poursuivre.

- OBS. N° 30 : *M. G...*

Gastrectomisé. Ulcère peptique. Douleurs à type de crampes.

Rayons X : ulcère peptique.

Echec du traitement.

• OBS. N° 31 : *M. A...*, trente-quatre ans

Brûlures épigastriques post-prandiales tardives. Fumeur +++.

Pas de rayons X.

Amélioration immédiate par l'absorption de deux comprimés.

Suit irrégulièrement le traitement, uniquement lorsqu'il ressent les brûlures.

• OBS. N° 32 : *M. A...*, trente-neuf ans

Troubles dyspeptiques faits de ballonnements, éructations, brûlures survenant deux heures après les repas depuis plusieurs mois.

Pas de rayons X.

Amélioration très nette caractérisée par une diminution des brûlures et un espacement des troubles.

• OBS. N° 33 : *Mme V. X...*, cinquante ans

Brûlures épigastriques violentes. Syndrome hiatal typique.

Rayons X : hernie hiatale.

Action immédiate et durable du traitement. Reprend irrégulièrement des comprimés à l'occasion de quelques brûlures ou lorsque le malade « craint d'en avoir ».

• OBS. N° 34 : *M. Z...*, trente ans

Brûlures épigastriques, nausées, vomissements matinaux. Evolution irrégulière et capricieuse.

Pas de rayons X.

Disparition totale des troubles après une semaine de traitement. Le malade n'a pas été revu depuis.

• OBS. N° 35 : *M. B...*

Syndrome de reflux. Brûlures importantes depuis un mois.

Pas de radiographies gastriques.

Disparition des brûlures dès le troisième jour du traitement.

Coutumier de prendre des comprimés de temps en temps.

Ces prises calment les brûlures en dix minutes environ.

• OBS. N° 36 : *M. S...*, vingt-cinq ans

Ulcère du bulbe traité depuis deux ans. Refait une poussée douloureuse une semaine.

Le traitement semble avoir arrêté la poussée douloureuse. Les douleurs ont disparu quatre jours après le début du traitement.

- OBS. N° 37 : *M. C...*, vingt-trois ans

Ulcère du bulbe confirmé radiologiquement.
Echec du traitement.

- OBS. N° 38 : *M. D...*, quarante ans

Gastrectomisé pour ulcère du bulbe. Brûlures épigastriques irrégulières.
Pas de rayons X.

Amélioration notable des brûlures. Demande spontanément à poursuivre le traitement.

- OBS. N° 39 : *Mme O...*, soixante-dix ans

Syndrome typique de reflux hiatal. Brûlures +++.
Rayons X : hernie hiatale évidente.

Amélioration rapide et spectaculaire et durable par le traitement.

- OBS. N° 40 : *Mme G...*, quarante ans

Syndrome hiatal évident. Brûlures ++. Nervosité +++. Ulcère du bulbe cicatrisé.

Le syndrome présenté n'a pas de caractère ulcéreux.

Rayons X : hernie hiatale.

Amélioration très importante par le traitement. Demande spontanément à poursuivre.

- OBS. N° 41 : *M. B...*, cinquante ans

Crampes épigastriques depuis un mois, survenant aussitôt après les repas.

Pas de rayons X.

Traitement prescrit pour une semaine. Maladie avec poussées, mais après le traitement, ne souffre plus, a été rapidement amélioré.

- OBS. N° 42 : *Mme R...*

Intolérance à l'aspirine.

Brûlures épigastriques depuis huit jours. Très rapidement calmées par l'absorption des comprimés (troisième jour).

- OBS. N° 43 : *M. S...*, soixante ans

Gros fumeur. Brûlures épigastriques le matin, accentuation après boissons chaudes et alcoolisées.

Pas de rayons X.

Amélioration très nette par le traitement. Reprend des cures discontinues.

- OBS. N° 44 : *M. X...*, trente ans

Brûlures épigastriques plus crampes chez un gros fumeur.

Pas de contrôle radiologique.

Amélioration notable par le traitement. Continue par prises discontinues.

- OBS. N° 45 : *Mme G...*, vingt-six ans

Brûlures épigastriques et œsophagiennes apparaissant surtout la nuit, en décubitus.

Rayons X : hernie hiatale.

Amélioration rapide et complète des troubles après dix jours de traitement.

- OBS. N° 46 : *M. F...*, cinquante-cinq ans

Ictérique, éthyliste +, tabagisme ++, gros foie. Brûlures épigastriques le matin et pituites.

Pas de rayons X.

Amélioration incomplète. Pas d'action sur les pituites.

- OBS. N° 47 : *M. I...*, quarante ans

Ulcère du bulbe en poussée.

Echec du traitement.

- OBS. N° 48 : *Mme V...*, quarante-cinq ans

Nervosité ++. Crampes épigastriques —. Pas de brûlures, ballonnement.

Amélioration incomplète par le traitement.

- OBS. N° 49 : *M. E...*, trente-huit ans

Hernie hiatale volumineuse confirmée par l'examen radiologique.

Action très nette sur le reflux et les brûlures.

- OBS. N° 50 : *M. X...*, quarante-trois ans

Episode douloureux épigastrique à type de brûlures post-prandiales d'apparition récente.

Rayons X négatifs.

Amélioration très nette persistant au bout de deux mois.

TOLÉRANCE DU GLYCYRRHIZATE D'ALUMINIUM

Le glycyrrhizate d'aluminium a été particulièrement bien toléré. Il faut toutefois noter quelques renvois à la réglisse, un peu désagréables, signalés par deux de nos malades (*obs. n^{os} 14 et 15*).

Par contre, nous n'avons pas observé d'accidents de type rétionnel avec œdèmes, hypertension, céphalées, douleurs abdominales. Ces accidents avaient été signalés, dès 1948, par REVERS et NELEMANS-STAMPERIUS qui les attribuèrent à l'acide glycyrrhizique. Ils soumièrent alors leurs malades à des extraits déglycyrrhinisés, extraits qui conservaient d'ailleurs le pouvoir antispasmodique de la réglisse.

STRONG, en 1950, en utilisant la réglisse comme édulcorant, avait remarqué ce genre d'accident. MOLHUYSEN montra alors que l'administration d'extrait de réglisse ou d'acide glycyrrhétique produisait les mêmes effets que la D.O.C.A., en produisant une rétention des liquides extracellulaires. CARD et MITCHELL, en 1953, confirmèrent ces résultats en trouvant une augmentation de la tension artérielle, une prise de poids, mais sans modification de l'excrétion sodo-potassique chez des malades soumis à des traitements prolongés à la réglisse.

GROEN et ses collaborateurs, en 1953, ROWLAND, en 1954, se basant sur les propriétés cortisone et D.O.C.A.-like des extraits de réglisse, l'essayèrent sur quelques malades atteints de maladie d'Addison. Il leur fut difficile d'équilibrer leurs malades avec la seule réglisse, mais elle permit de diminuer les doses de D.O.C.A. et de cortisone. Cette action n'est pas constante.

BORST et VRIES, en 1954, concluent alors : « La réglisse n'a pas, par elle-même, d'influence sur la balance de l'eau et des électrolytes, mais elle potentialise l'effet des hormones cortico-surrénales sur le métabolisme minéral. » Elle n'est toutefois active, selon toute vraisemblance, qu'en présence de ces hormones. Elle ne peut pas les remplacer lorsqu'elles sont complètement absentes. Dans les cas où la réglisse est efficace, il s'agit probablement de malades chez lesquels il subsiste encore un reste de cortex surrénal (RAVINA).

DELBARRE, en 1956, par contre, montre sur cinq malades l'action sodo-rétensive de l'acide glycyrrhétique et pense « qu'il sera sans doute utile de le prescrire dans les syndromes qui s'accompagnent de pertes électrolytiques importantes ».

En fait, ces accidents sont diversement appréciés. Si MOUTIER rapporte un cas où la formation d'œdème a nécessité l'arrêt du traitement, GUTMANN, sur 30 malades, n'a observé qu'une seule fois de « légers œdèmes palpébraux à la fin de traitement ».

Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas observé d'accidents de ce genre sur notre série de 86 malades. Peut-être le glycyrrhizate d'aluminium se comporte-t-il comme un corps nouveau, n'ayant pas ces propriétés rétentionnelles ? La présence d'aluminium y est-elle pour quelque chose ? Peut-être est-ce une question de doses ? Nous ne pouvons conclure.

CONCLUSIONS

Nous avons essayé de montrer dans cette étude que l'acide glycyrrhizique et les dérivés flavoniques exercent une action différente sur le tube digestif, l'un ayant surtout un pouvoir antigestratique, les autres, un pouvoir anti-ulcéreux.

Nous avons ainsi soumis 86 malades atteints de syndrome gastritique et de hernie hiatale à un produit nouveau, le glycyrrhizate d'aluminium, qui a l'originalité d'associer un antigestratique, l'acide glycyrrhizique, à un anti-acide, l'aluminium.

Nos résultats se sont révélés convaincants, puisque ce produit s'est montré actif dans 92,8 % des cas, en agissant principalement sur la brûlure gastrique quelle que soit son origine. L'absence d'accidents aux traitements prolongés en fait un produit très bien toléré.

Ainsi, à côté des nombreux produits antigestratiques employés actuellement, le glycyrrhizate d'aluminium, par son action constante et sa parfaite tolérance, doit prendre une place de choix dans le traitement des syndromes gastritiques.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DEBRAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS (W.L.). — A critical evaluation of gastric antacids. (*Arch. Int. Med.*, 1939, 63, 1030.)
- ADAMSON (A.C.), TILLMANN (W.C.). — *British Med. Journal*, 1955, 17, 1501.
- AKERLUND (D.), OHNELL, McKEY. — Hernia diaphragmatica hiatus œsophagii. (*Acta Radiol.*, 6, 120-126.)
- ALIBERT (J.L.). — Nouveaux éléments de thérapeutique et de matière médicale. (Paris, 1808, 1, 648-650 ; 1826, 1, 563.)
- ASTRUC (A.), PICHARD (G.). — Sur le dosage pondéral de la glycine. (*J. Pharm. Chimie*, 1918, 18, 289-290.)
- BORST (J.G.G.), HOLST, VRIES. — Liquorice and cortisone in Addison's and Simmond's disease. (*J. Pharm.*, 1953, 5, 652.)
- BERGER (H.), HOLLER (H.). — Succus liquiritiae in der therapie. (*Scientia Pharm.*, 1955, 23, 157-163.)
- Die spasmolytischen Wirkstoffe von glycyrrhize glabra 1. (*Scientia Pharm.*, 1957, 25, 172-176.)
- CACHERA (R.), CAROLI (J.), BOLGERT (M.). — Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas. (Flammarion, 1959, p. 49.)
- CAPIN. — Contribution à l'étude chimique et pharmaceutique du glycyrrhizate d'ammoniaque. (*Thèse Doct. Pharm.*, Bordeaux, 1911.)
- CARD (W.I.), MITCHELL (W.), STRONG (J.A.). — Effects of liquorice and glycyrrhetic acid on salt and water metabolism. (*J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, 5, 652.)
- CHARPY (J.), CASTELAIN (P.Y.). — Essais de préparations externes à base d'acide glycyrrhétique comme traitement anti-inflammatoire. (*Presse Médicale*, 1957, 1000.)
- CHAUMETON (F.P.), CHAMBERET et POIRET. — Flore médicale. (Paris, 1818, 6, 9-12.)
- CHURCHILL (T.), VAN WAGONER (F.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1931, 28, 581.

- CHIRAY (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), DEBRAY (Ch.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1940, 123, 960.
- COUINAUD (C.). — Maladie peptique de l'œsophage chez l'adulte. (*Thèse*, Paris, 1951, n° 233.)
- CORMINBEUF (H.). — Determination of glycyrrhizic acid in commercial ammonium glycyrrhizate. (*Anal. Chim. Anal.*, 1912, 17, 47-50.)
- COSTELLO (C.H.), LYNN (E.V.). — Estrogenic substances from plants: glycyrrhiza. (*J. of Amer. Pharm. Assoc.*, 1950, 39, 177-180.)
- DEBRAY (Ch.), HOUSSET (P.). — L'estomac des alcooliques. (*Rev. du Praticien*, 1953, 3, 2393-2400.)
- DEBRAY (Ch.), LAUMONNIER (R.), HOUSSET (P.). — Confrontation des données gastrosopiques et des données biopsies muqueuses gastriques dans les gastrites. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1952, 41, 922-937.)
- DEBRAY (Ch.), LAUMONNIER (R.), BESANÇON (F.), HOUSSET (P.). — La gastrite atrophique du fundus dans l'anémie pernicieuse. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1955, 44, 2840.)
- DEBRAY (Ch.) et HOUSSET (P.). — La gastro-photographie en couleurs.
- DEBRAY (Ch.) et HARDOUIN (J.P.). — Hernies diaphragmatiques non traumatiques de l'adulte. (*Rev. Praticien*, 1956, n° 23.)
- La toux spasmodique de décubitus, signe de hernie gastrique, par l'hiatus œsophagien. (*Presse Médicale*, 1957, n° 10, 207.)
- DEBRAY (Ch.), JOURLE, HARDOUIN (J.P.), JOUBAUD. — Diagnostic radiologique des hernies gastriques par l'hiatus œsophagien. (*Soc. Nat. Gastro-Entér.*, 18 novembre 1957.)
- DEBRAY (Ch.), HOUSSET (P.). — La gastroscopie dans le diagnostic des hernies hiatales de l'adulte. (*Soc. Nat. de Gastro-Entér.*, 13 janvier 1958.)
- DEBRAY (Ch.). — Traitement des gastrites. (*Presse Médicale*, octobre 1959, n° 48.)
- DELBARRE (F.). — Effets physiologiques et propriétés thérapeutiques de l'acide glycyrrétnique. (*Conc. Méd.*, 1956, 4443-4449.)
- DESMAREZ (J.J.). — A propos de l'inhibition de la sécrétion gastrique et de l'action anti-ulcéreuse des extraits de réglisse ou d'ipéca. (*C.R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 1022-1023.)
- DUBOST (Ch.), BLONDEAU. — Les hernies par l'hiatus œsophagien chez l'adulte. (*Presse Médicale*, 1956, 64, n°s 9 et 24.)
- DURIER (E.). — Dosage de la glycyrrhizine dans les suc de réglisse. (*Ann. Fals.*, 1913, 252-255.)
- DUIZEND (M.). — Les gastrites. Causes et traitement. (*La Clinique*, 1957, n° 518, 843-847.)

- EEREWS (J.). — Le *succus liquiritiae* dans la thérapeutique des ulcères de l'estomac et de l'intestin. (*J. Pharm. Belg.*, 1953, 35, 207-392.)
- ERIKSSON (E.). — Bestimmung des glycyrrhizins der zuckerarten im susholzfulver. (*Arch. Pharm.*, 1911, 249, 144-160.)
- FAIRBAIN (J.W.). — Some recent advances in the knowledge of the constituents of vegetal drugs. (*J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, 5, 281-291.)
- GOSSET (J.R.). — La réglisse en gastro-entérologie. (*Conc. Méd.*, 1954, 325-328.)
- GORSE (J.M.). — Traitement des gastrites par la réglisse. (*Presse Médicale*, 1953, 61, 638.)
- GROEN (J.), FRANKEL (M.), KAMMINGA (C.E.). — *J. of Clin. Investig.*, 1952, 31, 87.
- GROEN (J.), WILLEBRANDS (A.F.), KAMMINGA (C.E.). — Liquorici extract from the treatment of Addison's disease.
- GUTMANN (R.A.), KANOUI (F.). — Essai de traitement des gastrites et des ulcères gastro-duodénaux par la réglisse. (*Soc. Nat. Franç. de Gastro-Entér.*, 9 mars 1953.)
- HARRINGTON (S.W.). — Diagnosis and treatment of diaphragmatic hernia. (*Amer. Journ. Surgery*, 1940, 381.)
- Œsophagal hiatal diaphragmatic hernia. (*Surgery Gyn. and Obst.*, 1955, 100, 277-292.)
- HENNEMAN (H.), KUNERT (G.). — Die rolle der glycyrrhizinsäure bei der behandlung des ulcus pepticum mit succus liquiritiae. (*Die Pharmazie*, 1953, 8, 463-467.)
- HOLLER (H.), SCHRIRMER (K.). — *Wien. Med. Wochr.*, 1952, 102, 423-424.
- HILLEMAND (P.). — Maladies de l'estomac et du duodénum. (Flammarion, 1955.)
- HILLEMAND (P.), WATTEBLED. — A propos des hernies de l'estomac par l'hiatus œsophagien. (*Rev. Prat.*, 1953, 1037-1039.)
- HILLEMAND (P.). — Les reflux œsophagiens. (*Rev. du Prat.*, 11 avril 1959, n° 11.)
- HILLEMAND et BARRE. — A propos de l'étiologie de certaines hernies diaphragmatiques par l'hiatus œsophagien.
- HOUSSET (P.). — Les gastrites. (*Vie Médicale*, 1955, 935-937.)
- IRLE (F.). — *Munch. Med. Wochr.*, 1952, 94, 1173-1176.
- JOUBAUD. — A propos de 440 cas de hernies diaphragmatiques. (*Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1958.)
- KOHLER (K.). — *Die Pharmazie*, 1954, 9, 770.
- KUNERT (G.). — Über den glycyrrhizinfreiem sussholzsaft. (*Die Pharmazie*, 1954, 9, 591-592.)

- LAMBLING (A.), GOSSET (J.R.), BERNIER (J.J.). — Le diagnostic biologique des gastrites. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1953, 43, 885-903.)
- LECLERC (H.). — Histoire et pharmacologie de la réglisse. (*Rev. de Phytothérapie*, 1943, 35-39.)
- LINZ (A.). — Comparative investigation of suggested methods for the determination of glycyrrhizin in liquorice and in succus liquiritive. (*Arch. Pharm.*, 1916, 134, 254-265.)
- LOEWY (G.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1939, 29, 415.
- LYTHGOE (B.), TRIPETT (S.). — Constitution of the disaccharide of glycyrrhinic acid. (*J. Chem. Soc.*, 1950, 1983-1990.)
- LORTAT-JACOB. — Malpositions cardio-tubérositaires. (*Gazette Méd. de France*, octobre 1953, 961-993.)
- MARCHAL (R.). — Les gels d'aluminium en gastro-entérologie. (*Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1948.)
- MOLHUISEN (J.A.) et coll. — Liquorice extract desoxycortone like action. (*J. Pharm. Pharmacol.*, 1951, 3, 189.)
- MOUTIER (F.). — *Traité de gastroscopie*. (Masson, 1953.)
- MOUTIER (F.), CORNET (A.). — *Les gastrites*. (Masson, 1955.)
- NASIO (J.). — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1945, 34, 300, et 1959, 889.
- OLSEN et HARRINGTON (S.W.). — Hernie de l'hiatus œsophagien avec œsophage court. (*Journ. of Thoracic Surg.*, 1948, 17, 2.)
- PARIS (R.), VAIREL (E.G.). — Action comparée du rutoside et de quelques flavoniques sur la résistance et la perméabilité des capillaires.
- PARIS (R.). — *Acquisitions récentes en phytothérapie*. (Masson, 1956, 143, 6.)
- PARIS (R.), GUILLOT (Mme M.). — Sur le liquiritoside flavonoïde de la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.). (*Ann. Pharm. Fr.*, 13, 592.)
- PARIS (R.). — Action de la rutine et du quercétol sur l'ulcère gastrique expérimental chez le rat. (*C.R. Acad. Sc.*, 1958, 246, 2183.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT, HALPERN (B.N.), MARTIN (L.). — Recherches expérimentales sur la production de l'ulcus et de la perforation gastrique par l'histamine. (*Presse Médicale*, 1947, 55, 185-186.)
- PICHARD (Mme G.). — Etude pharmacodynamique de la réglisse. (*Thèse Doct. Univ. [Pharm.]*, Montpellier, 1948.)
- POINTET-GUILLOT (Mme). — Contribution à l'étude chimique et pharmacodynamique de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.). (*Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1958.)
- RAVINA (A.). — *L'année thérapeutique 1953*. (Masson, 131-133.)

- REVERS (F.E.). — *Nedj. Tijdschr. Geneesk.*, 1948, 92, 2968-2973.
— *Nedj. Tijdschr. Geneesk.*, 1951, 95, 120-124.
— *Nedj. Tijdschr. Geneesk.*, 1952, 96, 2338-2341.
- ROBIQUET. — Analyse de la réglisse. (*Ann. Chim.*, 1809, 72, 143-159.)
- RUZICKA (L.), JEGER (H.). — *Helv. Chim. Acta*, 1942, 25, 775-785.
— *Helv. Chim. Acta*, 1943, 26, 265-279.
- SHAY (H.), KOMAKOV (S.). — A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. (*Gastro-Entér.*, 1945, 5, 43-61.)
- SHINODA (I.), VEEDA (S.). — Über das flavanon glucosid in *Glycyrrhiza glabra* var. *glandurifera*. (*Berl. Deutsch. Chem. Gesels.*, 1934, 67 B, 434-440.)
- VINCENT (D.). — Réglisse et acétylcholine. (*Thérapie*, 1951, n° 6, 448.)
— Réglisse et histamine. (*Thérapie*, 1952, n° 4, 337.)
— Réglisse et ulcère gastrique. (*Thérapie*, 1954, n° 1, 68.)

